Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Univ. Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. L. Fischer

Ergebnisse der neueren Behandlung der Schistosomiasis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

1962

vorgelegt von
KARL-EUGEN SCHRÖDER
aus Nürnberg

7246

Aus dem Tropenmedizinischen Institut der Univ. Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. L. Fischer

Ergebnisse der neueren Behandlung der Schistosomiasis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KARL-EUGEN SCHRÖDER
aus Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. med. K. Brecht

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Fischer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. -E. Bader

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0011

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	Allgemeiner Teil und Einleitung	1
II	Spezieller Teil	
	Die medikamentöse Abtötung der Schistosomen im Wirtsorganismus - Kriterien der Heilung	3
	A) Die klassische Chemotherapie der Schistosomiasis	5
	Brechweinstein	5
	Fuadin	10
	Anthiomaline	13
	Miracil D	14
	B) Neuere Schistosomizide	18
	a) Antimonhaltige Präparate:	
	Triostam	18
	AB 5	20
	TWSb	21
	Ammonium-Antimon (III)-Glukonat	24
	Sb-5 und Sb-126	25
	Sb-58	26
	Di-Antimon-Methylthiouracil-Oxyd	27
	8-Hydroxyquinoline-Antimon-Komplex	27
	5-wertige Antimonpräparate	27
	b) Nicht-antimonische Präparate:	
	Zinn-Oxyd	28
	Di-(para-aminophenoxy)-Alkane	29
	Hetrazan	30
	1183 TH (= Basisches Desoxybenzoin)	31
	M&B 2948 A (= 6171 RP)	32
	Lucanthon-Abkömmlinge	34
	Kürbissamen (Cucurbita moschata)	34
	Sonstige Substanzen	36
	Diskussion	37
	Individual-Behandlung	42
	Massen-Behandlung	44

Seite

III Abschließender Teil und Anhang

Zusammenfassende Schlußsätze 46

Chemische Bezeichnungen und Strukturformeln einzelner Schistosomizide 48

Literaturverzeichnis 53

I ALLGEMEINER TEIL UND EINLEITUNG

Die Schistosomiasis zählt nach der Malaria und der Amöbiasis zu den wichtigsten parasitären Erkrankungen des Menschen. Keine andere Wurmkrankheit verursacht so ernste Gesundheitsstörungen und so häufig Todesfälle.

Nach Berechnungen von STOLL aus dem Jahre 1947 sind mehr als 114 Millionen Menschen von Schistosomen befallen. Nach neueren, von der WELTGESUNDHEITS-ORGANISATION (1959) veröffentlichten Schätzungen soll die Gesamtzahl der Infizierten sogar 150 Millionen betragen, sie hat also zugenommen.

Angesichts dieser Zahlen wird es verständlich, daß Ärzte und Wissenschaftler unablässig Mittel und Wege suchen, um einerseits in den Lebenszyklus der Parasiten einzugreifen und damit deren Verbreitung zu unterbinden oder einzudämmen, um andererseits die Bevölkerung der Endemiegebiete vor der Infektion zu schützen, nicht zuletzt aber, um die erkrankten Menschen wieder zu heilen.

Im einzelnen kommen etwa folgende Wege in Betracht:

a) Prophylaktische Maßnahmen:

Die einfachsten Möglichkeiten wären strikte Vermeidung des Kontaktes mit cercarienhaltigem Wasser oder Verhinderung des Eindringens von Cercarien in die Haut durch Schutzkleidung und -salben. Gerade sie sind bei einer armen, Ackerbau treibenden und z.T. mohammedanischen Waschungsvorschriften unterworfenen Bevölkerung kaum zu verwirklichen; dabei bliebe auch die Infektionsquelle unverändert bestehen.

Das Freihalten der Schnecken-Gewässer von Schistosoma-Eiern bedingte eine Umstellung der örtlichen Gebräuche des Defäkierens und Urinierens, der Fäkalienversorgung und der Düngemethoden, was in praxi sehr schwierig zu erreichen ist. Auch sind die Ausscheidungen tierischer Endwirte zu berücksichtigen (WHO-Chronicle 1959; HERTWIG & OBERDOERSTER 1960 u. a.).

Die Beseitigung der im Wasser lebenden kurzlebigen Cercarien erfolgt in abgeschöpftem Wasser rein biologisch durch mindestens dreitägiges Abstehen. Schneller noch gehen sie durch Wasser-Chlorung zugrunde. Bei strömendem oder für die Bewässerung bestimmtem Wasser läßt sich dies nicht durchführen.

Einen wirksamen medikamentösen Infektionsschutz gibt es bis jetzt noch nicht.

b) Vernichtung der Zwischenwirts-Schnecken:

Molluskizide Chemikalien, wie Kupfersulfat, Santobrite oder DCPH, bringen annehmbare Ergebnisse; sie töten zugleich auch die Cercarien und Miracidien ab.

Weniger wirkungsvoll sind mechanisches Herausfangen der Schnecken oder Verschlechterung ihrer Lebensbedingungen durch Veränderung bzw. zeitweiliges Trockenlegen der Bewässerungsanlagen. Immer jedoch droht Neueinwanderung aus den Zustromgebieten.

c) Therapeutische Maßnahmen:

Mit der Behandlung Schistosomiasiskranker verfolgt man zweierlei Ziele: zum einen soll der Patient von seinem Leiden befreit werden, zum andern ist man aus epidemiologischen Gesichtspunkten daran interessiert, möglichst große Bevölkerungsgruppen zu behandeln und damit aus der Reihe der Eierausscheider herauszunehmen. Eine Therapie ist natürlich nur dann sinnvoll, wenn zugleich die Gefahr der Reinfektion gebannt wird. Sie muß in Endemiegebieten daher mit anderen Maßnahmen, z.B. mit einer Schneckenbekämpfung kombiniert werden.

Diese therapeutischen Maßnahmen sollen Gegenstand der nun folgenden Abhandlung sein. Anhand der Literatur wird ein Überblick über Versuche und Methoden, Probleme und Ergebnisse der Schistosomiasis - Behandlung in neuerer Zeit gegeben werden.

II SPEZIELLER TEIL

Die medikamentöse Abtötung der Schistosomen im Wirtsorganismus - Kriterien der Heilung

Die pathogenetische Grundlage der Schistosomiasis ist im engen Kontakt von Wurm und insbesondere von dessen Eiern mit dem Wirtsgewebe sowie in einer gewebsschädigenden und hyperergisierenden Wirkung deren Stoffwechsel- und Zerfallsprodukte zu suchen. Das Ziel der kausalen Therapie ist die vollständige Vernichtung der Parasiten im Wirt.

Die Lebensdauer unbehandelter Schistosomen kann bis zu 20 Jahren betragen, überschreitet aber meist 5 Jahre nicht. Unter der Einwirkung schistosomizider Wirkstoffe werden die Würmer entweder schon am Ort ihres augenblicklichen Aufenthaltes getötet, oder sie verlieren primär nur ihren Muskeltonus und damit ihre Aktivität und Beweglichkeit. Dabei lockert sich auch die Umklammerung der Weibchen im männlichen Canalis gynaecophorus, vielfach lösen sich die Pärchen voneinander. Unter Zeichen degenerativer Atrophie, wie z.B. Größenverminderung, Depigmentation und Vakuolisation der Oberfläche, treiben die mehr oder weniger stark gelähmten Würmer mit dem Blutstrom zur Leber, wo sie schließlich liegen- und steckenbleiben. Zu diesem Zeitpunkt sind sie gegen weitere medikamentöse Einwirkung besonders empfindlich und können unmittelbar daran zugrunde gehen. Darüber hinaus kommt es in der sie umgebenden Gefäßwand zu einer Fremdkörperreaktion mit fibrotischen Veränderungen, sodaß die Parasiten eingeschlossen werden, absterben und der Phagozytose anheimfallen. Diese Tatsache hat STANDEN zu der Feststellung veranlaßt, daß die relative Wirksamkeit schistosomizider Substanzen vom Grad der von ihnen hervorgerufenen Unbeweglichkeit sowie von der für die Entwicklung der Fremdkörperreaktion benötigten Zeit abhänge.

Bei Einwirkung nur subkurativer Dosen ist es möglich, daß sich gelähmte, noch nicht irreparabel geschädigte oder fest umschlossene Würmer wieder erholen, gegen den Blutstrom zurückwandern, um erneut ihre unheilvolle Tätigkeit aufzunehmen. Deshalb müssen Schistosomizide hoch genug dosiert werden, da andernfalls die Wirkstoffkonzentration im Blut nicht ausreicht, die Vernichtung der Parasiten zu gewährleisten, bzw. deren Lähmung lange genug zu erhalten. In diesem Sinne bleibt auch bei zeitlich verzettelter Verabreichung hoher Gesamtdosen der Behandlungserfolg aus.

Aus noch ungeklärten Gründen sind noch nicht geschlechtsreife Schistosomen gegen

fast alle spezifischen Medikamente resistent, auch die bereits abgelegten Eier bleiben unbeschadet.

Erwachsene weibliche Würmer sind einer medikamentösen Schädigung leichter zugänglich als die männlichen. Man nimmt an, daß dies mit ihrer geringeren Größe und Masse zusammenhängt (STANDEN 1953).

Schon kurz nach Eintritt der medikamentösen Wirkung kommt es zu Funktionsstörungen und zur Schädigung der parasitären weiblichen Fortpflanzungsorgane, die normale Entwicklung der Eier wird gestört, die Eiablage gehemmt. Zahlenmäßige Verminderung bzw. gänzliches Ausbleiben der Parasiteneier in den Exkreten der Patienten ist die Folge und kann als erstes parasitologisches Zeichen therapeutischen Erfolges gewertet werden. Eventuell noch erscheinende Eier sind vielfach nicht lebensfähig.

Da abgelegte Eier 1 - 3 Wochen benötigen, um die Darm- oder Blasenschleimhaut zu passieren und in den Exkreten zu erscheinen, ist es erst nach diesem Zeitraum sinnvoll, etwas über den unmittelbaren Erfolg der Behandlung auszusagen. Angesichts der Tatsache, daß sich "anbehandelte" Schistosomen wieder erholen und ihr geschlechtliche Funktionsfähigkeit zurückgewinnen können, was für weibliche Parasiten mit erhalten gebliebenen Eistammzellen oft mehrere Monate in Anspruch nehmen kann, darf eine endgültige parasitologische Heilung frühestens 3 Monate nach Behandlungsende angenommen, jedoch erst nach 8-12 Monaten als gesichert betrachtet werden, vorausgesetzt, daß die Exkrete die ganze Zeit über frei von Eiern waren.

Ein solcher Nachweis erfordert regelmäßig wiederholte, sorgfältige Exkretuntersuchungen nach den zuverlässigsten Verfahren, am besten noch unterstützt durch Endoskopie und Schleimhaut-Biopsie. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß das Auffinden von Schistosoma-Eiern im Urinsediment eine elementare Laborleistung darstellt, während sich vereinzelte Eier im Stuhl ungleich schwer finden lassen. Bei ungenügender Sorgfalt und Untersuchungstechnik ist die Gefahr groß, daß dem Betrachter nur in geringer Zahl vorhandene Eier entgehen und er einen "negativen" Stuhlbefund erhebt.

Dem Ausbleiben der Eier kann also durchaus eine nur vorübergehende Unterbrechung der Ovulation zugrunde liegen. Erneutes Erscheinen von Eiern beweist aber nicht unbedingt absolutes Fehlschlagen der Behandlung, da nach Abschluß derselben therapeutisch bislang nicht anzugehende, unreife Schistosomen inzwischen Geschlechtsreife erlangt haben und nun in Aktion getreten sein können. Fortgesetzte Ausscheidung toter oder geschädigter Eier zeigt in jedem Falle die Existenz lebens-

der, wenngleich geschädigter Schistosomen an. Werden noch 3 Wochen nach Ende der Behandlung Eier in unverändertem Umfange oder ohne Anzeichen verminderter Lebensfähigkeit ausgeschieden, so ist der therapeutische Mißerfolg offensichtlich und vollständig.

Immunbiologische Proben besitzen für die Sicherstellung einer parasitologischen Heilung nur bedingten Wert, weil es nicht wahrscheinlich ist, daß nach vollzogener Abtötung der Parasiten die serologischen Reaktionen sofort negativ ausfallen werden.

Mit dem Ausbleiben der Parasiteneier in den Exkreten macht sich zugleich eine Besserung der klinischen Symptome bemerkbar. Das ist ohne weiteres erklärlich, wenn man bedenkt, daß diese Beschwerden in erster Linie durch die gewebsschädigende Wirkung der Eier beim Durchtritt durch die Blasen- oder Darmwand verursacht werden. Schon eine wesentliche Reduzierung der Zahl austretender Eier führt zu subjektiver Erleichterung für die Patienten.

A) Die klassische Chemotherapie der Schistosomiasis

BRECHWEINSTEIN

Mit dem Hinweis von McDONAGH (1915) auf die Anwendungsmöglichkeit des Brechweinsteins bei Schistosomiasis und der Ausarbeitung des ersten Behandlungsschemas durch CHRISTOPHERSON im Jahre 1918 war der erste Schritt zu einer aussichtsreichen Chemotherapie dieser Krankheit getan.

Sowohl der Kalium-Brechweinstein, als auch das entsprechende Natriumsalz finden therapeutisch Verwendung; letzteres wird heute vorgezogen. Ihr Antimon(III)-Gehalt beträgt 36,5 % bzw. 38,3 %.

Der Brechweinstein gehört heute zu den besterforschten Antimonverbindungen. Er kann hinsichtlich seiner pharmakologischen Eigenschaften als Prototyp der Antimonpräparate gelten. Der Angriffspunkt seiner Wirkung und die Art der von ihm verursachten Nebenerscheinungen treffen deshalb auch für alle übrigen antimonhaltigen Substanzen zu. Bei der Beurteilung der Eigenschaften und Wirksamkeit später entwickelter schistosomizider Wirkstoffe wird immer wieder vergleichenderweise auf Brechweinstein Bezug genommen.

Wichtig ist es zu wissen, daß das Antimon im Organismus zur Kumulation neigt.

Die Ausscheidung geschieht hauptsächlich durch die Nieren, außerdem noch durch die Leber und in geringen Mengen durch die Speicheldrüsen.

Die Lebensfähigkeit der Schistosomen im Wirtsorganismus ist, vor allem unter anaeroben Bedingungen, an die Aufnahme ausreichender Mengen von Glukose aus dem strömenden Blut gebunden. Diese wird von den Parasiten mit Hilfe glykolytischer Fermente verarbeitet. In diese Stoffwechselvorgänge greift das Antimon ein. Es hemmt die Phosphofruktokinase und damit den Ablauf der Glykolyse (MANSOUR & BUEDING 1954; BUEDING 1959). Daraus resultiert eine rasche Entkräftung der Würmer. Nach Verlust ihres Muskeltonus verläuft ihr weiteres Schicksal in der oben geschilderten Art und Weise (STANDEN 1953). "Unterbehandelte" Parasiten erholen sich unter günstigen Voraussetzungen innerhalb von 7 - 11 Tagen wieder, wandern in ihre alte Position zurück, um dann nach einiger Zeit ihre Fortpflanzungstätigkeit wieder aufzunehmen. Unreife Schistosomen sind weitgehend therapieresistent.

Die Verabreichung von Brechweinstein erfolgt im allgemeinen intravenös, weil die starke lokale Wirksamkeit einer intramuskulären oder oralen Applikation entgegensteht. Die 0,5 %igen Injektionslösungen werden mit 5 %iger Traubenzucker oder isotoner Kochsalzlösung erst kurz vor dem Gebrauch angesetzt, weil man die rasche Zersetzung und damit eine Toxizitätssteigerung befürchtet. Neuere Untersuchungen (SOMERS & WHITTET 1959) haben jedoch gezeigt, daß weder die Sterilisation solcher Lösungen im Autoklaven, Dampfsterilisator oder durch Filtration noch längere Lagerung eine Erhöhung der Toxizität bedingen. Eine unerwünschte, doch ungefährliche blaßgelbe Verfärbung läßt sich durch Zusatz von 0,1 % Natriumbisulfit oder Ascorbinsäure vermeiden.

Bei der Behandlung infizierter Ratten fand man, daß eine 0.5 %ige Injektionslösung höhere Heilwirkung besitzt als vergleichsweise angewandte 1- oder 2 %ige Lösungen (LE 1959).

Bis 1945 wurde der Brechweinstein über längere Zeit und in ansteigenden Initialdosen verabreicht. Man begann mit 0,03 g und steigerte dann auf 0,06 - 0,08 g pro dosi. Täglich oder alle 2 Tage gab man 1 Injektion. Anfänglich empfahl man eine Gesamtdosis von 1,30 g (≙ 400 mg Sb, CHRISTOPHERSON), später 2,6 g (≙ 700 mg Sb, KHALIL). Die ganze Kur dauert daher mehrere Wochen und wird am besten stationär durchgeführt, weil die Patienten nach jeder Injektion 3 - 5 Stunden liegen müssen. Auch für die Möglichkeit der Kontrolle von Nebenerscheinungen ist dies von Vorteil. Mit diesem Schema läßt sich ein hoher Prozentsatz der Patienten heilen, KHALIL und andere Autoren geben bei entsprechender Dosierung für alle Schistosomiasisformen Heilungsraten von rund 90 % an.

1945/46 modifizierten ALVES und BLAIR die Dosierung im Sinne einer Intensiv-Behandlung. Darunter versteht man die Verabreichung einer massiven Gesamtdosis innerhalb kürzester Zeit.

Bei ihrer ersten Versuchsreihe dauerte die ganze Behandlung nur 2 Tage. Sie setzten die Gesamtdosis mit 0,6 - 0,8 g Na-Brechweinstein (≙ 230 - 300 mg Sb) fest, teilten diese in 6 Einzeldosen und verabreichten täglich 3 Injektionen in 3-stündigen Abständen.

Schließlich reduzierten sie die Behandlungsdauer sogar auf 1 Tag. Versuche, die Gesamtdosis in Form einer Infusion zu applizieren, schlugen fehl, da trotz der hohen Verdünnung unerträgliche Venenschmerzen hervorgerufen werden. Sie teilten daher die vorgesehene Gesamtdosis von 0,36 - 0,48 g Na-Brechweinstein (≙ 140 - 185 mg Sb) in 4 Teile und injizierten diese in 3-stündigen Abständen.

Auf diese Weise erhält man bei vielen Patienten eine rasche, zumindest vorübergehende parasitäre Sterilisation, doch ergeben sich schwere Nebenerscheinungen mit z.T. letalem Ausgang. Im allgemeinen sind die Ergebnisse aber schlechter als bei der alten Methode. Bemerkenswerterweise verträgt die schwarze Bevölkerung Afrikas die intensive Behandlung besser als die weiße Rasse (AZAR, TALAAT u.a.).

1948 wiederholten GIRGIS und AZID an Haematobiumkranken die Versuche mit dem von Alves und Blair angegebenen 2-Tage-Schema. Sie beobachteten schwere unmittelbare toxische Reaktionen und deutliche EKG-Veränderungen. Sie erreichten eine Heilungsrate von 67 %. Wenn die 6 Einzeldosen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben wurden, zeigten sich bei gleicher Heilungsrate seltener und schwächere Nebenerscheinungen. Um die Dosis individuell abzustufen, setzten sie die Gesamtdosis für 6 Tage mit 15 mg/kg entsprechend dem Körpergewicht fest. Auch damit erzielten sie bei 67 % der Patienten eine Heilung.

Ähnliche Ergebnisse erhielten BARTON (1952) und DIAS (1953) mit 1- oder 2-tägigen Kuren.

Auch TALAAT (1953) griff das 2-Tage-Schema auf, vervollständigte es aber noch durch eine weitere Injektion von 0,12 g Na-Brechweinstein am 3. Tag. Dadurch erhöhte sich die Heilungsrate bei seinen ägyptischen Patienten auf 95 %.

MOST (1955) stellt fest, daß mit der Intensivbehandlung bei Schistosomiasis mansoni und haematobium günstige Resultate erzielt werden können, während Schistosomiasis japonica nicht darauf anspricht, selbst wenn die Behandlung auf 5 Tage aus-

gedehnt wird. Im Gegensatz dazu steht ein Bericht von T'ANG und CH'EN (1959), die japonicum-infizierte Kinder 3 Tage lang mit Gesamtdosen von 13 bzw. 14 mg/kg behandelt hatten; nach 5-monatiger Weiterbeobachtung konnten sie 55,6 % bzw. 63,3 % der Fälle als geheilt betrachten.

Während MOST zur Heilung der Fernost-Schistosomiasis langdauernde Kuren mit Gesamtdosen von 2,5 g Brechweinstein für erforderlich hält, empfehlen T'ANG und CH'EN für 20-tägige Kuren bei Erwachsenen 25 mg/kg ($\hat{=}$ 1,5 g GD bei einem Gewicht von 60 kg).

So günstig die Therapieerfolge mit Brechweinstein sind, so bedeutend sind doch die Schwierigkeiten und Unanmehmlichkeiten, unter denen sie erkauft werden müssen. Die therapeutisch erforderlichen Dosen liegen so dicht bei den toxischen, daß starke Nebenerscheinungen die Folge sind. Wegen der Kumulationsneigung des Antimons führen zu rasch aufeinanderfolgende Einzeldosen noch zu einer Verstärkung derselben. Oft muß die Behandlung abgebrochen werden, mehrfach ereigneten sich schon Todesfälle, die eindeutig auf die Antimonbehandlung zurückzuführen waren. In wechselnder Intensität sind die Nebenerscheinungen der Medikation von Brechweinstein allen anderen Antimon-Präparaten gemeinsam.

Der Kalium-Brechweinstein ist toxischer als der Natrium-Brechweinstein, nicht zuletzt wegen der Herzwirkung des Kaliums.

Häufig zu beobachtende Zeichen der Unverträglichkeit sind: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schweißausbrüche, Kreislaufstörungen und -kollapse, Schwindel. Alle diese Erscheinungen sind auf eine Vagus-Stimulierung zurückzuführen, die in einer cerebralen Intoxikation begründet ist. Weiter kommen oft starker Hustenreiz, Gelenk- und Muskelschmerzen, thorakale und abdominelle Schmerzen, allgemeine Schwächezustände vor. Hautausschläge und Urtikaria können als allergische Reaktionen gedeutet werden, entweder primär auf das Medikament selbst, oder sekundär auf die Zerfallsprodukte der abgestorbenen Parasiten. In einigen Fällen fand man Konjunktivitis (MOST 1950; MOHR 1957), sowie vorübergehende röntgenologische und auskultatorische Lungenveränderungen (GIRGIS & MAGID 1952; DAO 1956; PRATA & MACHADO 1960), ausnahmsweise auch psychische Störungen und Jackson-Anfälle. Teilweise können diese Nebenerscheinungen symptomatisch-palliativ behandelt werden.

Besonders ernst und oft verhängnisvoll sind die kardialen Manifestationen, im EKG [illegible] man ein abgeflachtes oder negatives T fest, außerdem eine Verlängerung [illegible] ST. Kammen imponieren nicht selten Sinusarrhythmien, ventrikuläre Ex[illegible] und Herzblock. Bei schweren Intoxikationen kommt es zu paroxysmal-

ler Kammertachykardie, Kammerflimmern und Adams-Stokes'schen Anfällen. Ursache ist auch hier der starke Vagotonus, daneben ist auch das Myokard übererregt. In derartigen Fällen sind oft nur noch große Atropin-Dosen lebensrettend. Die gleichzeitige Verabreichung von Barbituraten ist vorteilhaft. Streng kontraindiziert bei solchen Zuständen sind Digitalis, Adrenalin, Koffein und Coramin (HUANG 1958).

Da Atropin selbst starke unerwünschte Nebenerscheinungen verursacht, sollte seine Anwendung akuten Notfällen vorbehalten bleiben. Anticholinerge, atropinähnliche Eigenschaften besitzt auch das Antrenyl-Bromid (= Oxyphenoniumbromid), eine quarternäre Ammoniumverbindung. Damit lassen sich die durch den gesteigerten Vagotonus bedingten Symptome erfolgreich bekämpfen. Man verabfolgt das Antrenylbromid entweder 1/2 Stunde vor der Brechweinstein-Verabreichung intramuskulär oder mit jenem zusammen intravenös. Pro dosi gibt man 2 mg. Antrenyl verursacht nur leichte Nebenerscheinungen: trockenen Mund, verschwommenes Sehen, leichte Schluckbeschwerden, mäßige Verstopfung, Urinverhaltung und etwas beschleunigten Puls. Die Antrenyl-Medikation erlaubt eine wesentlich höhere Brechweinstein-Dosierung (SALEM 1956; NAGATY et al. 1958).

Ungünstig beeinflußt wird die Toxizität durch zu rasche Injektion der Brechweinsteinlösung, ebenso durch Unterernährung, Anämie und hohe Umgebungstemperatur. Männer und Kinder vertragen den Brechweinstein besser als Frauen bzw. Erwachsene.
Wenn der Patient während der Behandlung fiebert, so steigt die Wirksamkeit, zugleich auch die Toxizität des Brechweinsteins an. Bekämpfung des Fiebers mit Pyramidon setzt bei gleichbleibender Toxizität die Wirkung herab (C.P. MAO, 1958).
Hemmung der Schilddrüsenfunktion reduziert die akute Brechweinsteintoxizität. Dies kann therapeutisch genutzt werden, indem man 24 Stunden vor der Antimonmedikation Thyreostatika verabreicht. Andererseits ist bei Antimonbehandlung hyperthyreotischer Patienten Vorsicht geboten (FANG et al. 1957).

Nach dem Massenwirkungsgesetz kann die Toxizität von Antimonpräparaten durch Zugabe des entsprechenden organischen Radikals herabgesetzt werden; einer Brechweinsteinlösung müßte also Natrium- oder Kaliumtartrat beigefügt werden (FRIEDHEIM 1954).

Durch Beimischung von Procain zur Injektionslösung wird die therapeutische Wirksamkeit des Brechweinsteins deutlich erhöht, die Toxizität merklich reduziert. Diese in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse (TSEN 1956; LIANG 1957) ließen sich klinisch nicht bestätigen (C. P. MAO 1958).

Chloralhydrat senkt die Toxizität des Brechweinsteins, ohne dessen Wirksamkeit zu verändern (C. P. MAO 1958); desgleichen Natriumphenylazetat, Natriumdimercaptodipat und Natriumdimercaptosuccinat (TSEN 1956). LIANG (1957) und C. P. MAO (1958) bestätigen zwar die hervorragende Entgiftungswirkung von Natriumdimercaptosuccinat, stellten jedoch eine vollkommene Inaktivierung der therapeutischen Wirkung von Brechweinstein fest. Ihrer Meinung nach ist das Natriumdimercaptosuccinat äußerst wirksam als Gegengift bei Brechweinsteinvergiftungen.
BAL (Dimercaptopropanol = Sulfactin) und dessen Glukosid besitzen dieselben Eigenschaften, wenn auch bei weitem nicht so ausgeprägt.

Als absolute Kontraindikationen für Brechweinstein- bzw. Antimonbehandlung müssen Leber-, Nieren- und dekompensierte Herzschäden gelten.

Seit einigen Jahren versuchen chinesische Wissenschaftler, den Brechweinstein in magenunlöslichen Kapseln oder in Form von Tabletten mit magenunlöslichem Überzug oral zu verabreichen. Y.C. MAO u.a. berichteten 1959 über derartige Versuche. Nach einschleichenden Dosen gaben sie täglich 0,35 - 0,45 g, die in 3 Einzeldosen aufgeteilt wurden. Die gesamte Dosis betrug 100 - 200 mg/kg Körpergewicht, die durchschnittliche Behandlungsdauer 17 Tage. Zur Verzögerung des Zerfalls des Brechweinsteins im Verdauungstrakt und damit zur Erleichterung der Resorption wurde dem Kalium-Brechweinstein dieselbe Menge Natrium-Bitartrat zugesetzt. Im allgemeinen war die Verträglichkeit gut, bei 1/3 der Behandelten beobachtete man Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. Abdominelle Schmerzen und Blähungen kamen weniger vor. Die augenblicklichen und späteren Ergebnisse waren bemerkenswert. Nach 2-monatiger Beobachtungszeit waren noch bei 60 % der Patienten die Stühle negativ.

In Fortsetzung der Versuche oraler Brechweinsteinverabreichung ließ sich bei Mäusen durch Beimischung von BAL-Glukosid die Resorption verbessern (SHEN 1960), durch gleichzeitige Glyzerin-Gaben die Wirkung steigern (LUTTERMOSER 1959).

FUADIN (Syn.: Repodral oder Stibophen)

Im Jahre 1929 wurde als weiteres Antimonpräparat das Fuadin synthetisiert und schon wenig später in großem Umfange in der Bilharziosebehandlung angewandt.

Diese Substanz enthält 13,5 % 3-wertigen Antimons und kann in gelöster Form intramuskulär injiziert werden. Die 6,3 %igen Injektionslösungen liegen gebrauchsfertig vor, müssen also, im Gegensatz zum Brechweinstein, nicht erst ange

setzt werden. Verschiedene Autoren sind allerdings der Ansicht, daß sich Stibophenlösungen bei längerer Lagerung zersetzen und dadurch an Toxizität zunehmen. 1 ccm Lösung enthält etwa 8,5 mg Antimon.

Die intramuskuläre Injektion ist einfach und schmerzlos durchzuführen, da die lokale Reizwirkung minimal ist; die Resorption ist schon nach rund 10 Minuten vollendet.

Fuadin schädigt in erster Linie die erwachsenen Schistosomen, im Mäuseversuch greift es teilweise auch die jüngeren Parasiten an (BRENER & CHIARI 1957).

Bei seinen ersten klinischen Versuchen verabreichte KHALIL durchschnittsgewichtigen Erwachsenen eine Gesamtdosis von 40 ccm (≙ 340 mg Sb) Fuadinlösung, verteilt auf 9 Injektionen an alternierenden Tagen. Für Kinder empfahl er 0,8 ccm/kg Körpergewicht. Nach diesem Schema behandelte er 2000 haematobiumkranke Ägypter (1930) und erhielt angeblich bessere Ergebnisse als mit Brechweinstein.

Seit jener Zeit hat eine Vielzahl von Autoren dieses Mittel in den verschiedensten Dosierungen bei den einzelnen Formen der Schistosomiasis ausprobiert. Es zeigte sich, daß bei der Behandlung von Schistosomiasis mansoni und haematobium nach dem von Khalil angegebenen Dosierungsplan die Heilungsraten merklich unter den mit Brechweinstein erreichbaren liegen. Erfolgversprechende Gesamtdosen sollten mindestens 60 ccm bzw. 1 ccm/kg betragen. Noch höhere Gesamtdosen, wie sie MOST (1955) empfiehlt, erhöhen zwar die Heilungsaussichten, zugleich aber auch die Intensität der Nebenerscheinungen. Um die Gesamtmenge nicht zu verzetteln, teilt man sie am besten in 8 - 10 Einzeldosen zu je 6 - 8 ccm und injiziert diese im 48-Stunden Rhythmus. Bei täglicher Verabreichung der Injektionen steigen entsprechend der Antimonkumulierung im Organismus neben der Wirksamkeit die toxischen Manifestationen an. Wie die Erfahrung zeigt, ist die vielgeübte initiale Dosenabstufung nicht erforderlich (MORALES 1949). Bei 93 % der Patienten, die FRIEDHEIM (1954) nach einem ähnlichen Schema behandelt hatte, konnte 4 Monate nach Abschluß der Kur eine Heilung angenommen werden.

DIAZ-RIVERA (1957) beurteilt aufgrund seiner klinischen Erfahrungen die Wirksamkeit von Fuadin bei Schistosomiasis mansoni sehr ungünstig. Seiner Ansicht nach können selbst hohe Gesamtdosen (80-100 ccm) die Parasiten nicht abtöten, sondern höchstens deren Eiablage für die Dauer von 5 - 10 Monaten hemmen. Dies widerspricht jedoch allen bisherigen Erfahrungen, da reversibel geschädigte parasitäre Fortpflanzungsorgane im allgemeinen innerhalb von 2, spätestens aber nach 5 Monaten wieder funktionstüchtig werden. Wenn Wurmeier erst nach 5 - 10 Monaten

wieder in den Exkreten erscheinen, so spricht das eher für eine Reinfektion, oder aber für mangelnde Sorgfalt bei den nach Abschluß der Behandlung angestellten Exkretuntersuchungen.

Mit einem verkürzten halbintensiven Behandlungsschema erhielten MILLER & LYON (1955) interessante Resultate bei Blasenbilharziose. Unter Berücksichtigung des Körpergewichtes gaben sie an 2 aufeinanderfolgenden Tagen 7 - 11 ccm Fuadinlösung pro Tag. Nach einer zwei- bis viertägigen Pause wiederholten sie die Injektionen. Die Gesamtdosis beträgt somit 28 - 44 ccm, die Kurdauer 6 - 8 Tage. 1/2 Jahr nach Behandlungsende war immerhin noch bei 79 % der Patienten der Urin frei von Parasiteneiern.

Alle Versuche einer Intensivbehandlung fielen dagegen enttäuschend aus. Nebenerscheinungen sind stärker und häufiger als sonst, Rückfälle treten vermehrt und zu einem früheren Zeitpunkt auf (AZAR et al. 1951; ZAKI, MILLER & LYON, SPINGARN & EDELMANN 1955).

Als äußerst resistent gegen Fuadin erwies sich die Schistosomiasis japonica. PESIGAN et al. (1951) vermochten zwar auf den Philippinen mit dem Schema von Khalil bei 909 von 1083 (= 83,9 %) Patienten die Ausscheidung von Parasiteneiern unmittelbar zu stoppen. Da sie aber nur 1/3 der Fälle nach einem Monat nachuntersuchten, die Mehrzahl überhaupt nicht weiterbeobachteten, sind ihre Zahlenangaben nicht verwertbar. MOST et al. (1950, 1955) fanden, daß die Verabreichung von täglich 5 ccm bis zu einer Gesamtdosis von 100 ccm nur bei 40 % der Japonicumkranken zu einer endgültigen Heilung führt, während dieselbe Antimonmenge (850 mg Sb) in Form von Brechweinstein eine Heilungsrate von 90 % erzielt. Auch nach Ansicht chinesischer Autoren kann sich der therapeutische Effekt von Fuadin bei Schistosomiasis japonica nicht mit dem von Brechweinstein messen (NAT. SCHIST. RES. COMM. 1959).

Im Vergleich zum Brechweinstein scheint die Toxizität des Fuadins niedriger zu liegen, die Art der von ihm verursachten Nebenerscheinungen ist jedoch prinzipiell dieselbe. Neben den vom Brechweinstein her bekannten toxischen Reaktionen kann Fuadin bei mehrmaliger Wiederholung der Kuren zur Sensibilisierung führen. Ziemlich häufig sind Hautausschläge, doch können diese auch durch hyperergische Reaktion auf die beim Zerfall der Parasiten freiwerdenden Stoffe bedingt sein. HALAWANI (1956), HARRIS (1956), SAIF (1957) u.a. beobachteten bei Patienten während der Stibophenbehandlung schwere Schockzustände mit akuter intravaskulärer Hämolyse, Erythrozytenagglutination, Ikterus, Oxy- und Sulfhämoglobinurie. RIVERA (1956) fand bei einem seiner Kranken während der Fuadinkur eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese, wobei das Blutbild eine hochgradige Thrombo-

penie aufwies. Schon in den vorhergegangenen Jahren waren einige Fälle leichter Purpura mit und ohne Thrombopenie beschrieben worden.

Alle diese Patienten hatten früher schon einmal Fuadinkuren durchgemacht. Nach eingehenden Untersuchungen kamen die Autoren zu dem Schluß, die Ursache dieser Erscheinungen in einer Sensibilisierung gegen das Medikament suchen zu müssen.

Durch Zusatz des organischen Radikals zum Fuadin kann, ähnlich wie beim Brechweinstein, dessen Verträglichkeit erheblich verbessert werden. Auf 1 Mol Fuadin gibt man 3,5 Mol Katecholdisulfonat (FRIEDHEIM 1954).

Bei Mäusen verstärkt der Injektionslösung zugesetztes Glyzerin die Wirksamkeit von Fuadin (LUTTERMOSER 1959).

Die Behandlung mit Fuadin kann ambulant erfolgen; trotzdem sind zur Vermeidung und Kontrolle stärkerer Nebenerscheinungen Bettruhe und ärztliche Betreuung ratsam.

ANTHIOMALINE

1934, also wenige Jahre nach der Einführung des Fuadins, fand auch das Anthiomaline Eingang in die Bilharziose-Behandlung. Es liegt als 6 %ige Fertiglösung vor und kann intramuskulär injiziert werden. Bei einem Gehalt von 16 % schwefelgebundenen Antimons im Mol enthält 1 ccm der Lösung etwa 10 mg 3-wertiges Antimon.

Ebenso wie Fuadin wurde auch das Anthiomaline in vielen Ländern in breitem Rahmen und mit guten Erfolgen angewandt. Im Laufe der Zeit hat sich folgendes Therapieschema ergeben: Unter Berücksichtigung des Alters verteilt man insgesamt 20 - 50 ccm ($\hat{=}$ 200-500 mg Sb) auf 10 - 12 einzelne Tages-Injektionen, die in ein- oder 2-tägiger Folge verabreicht werden. Zumeist liegt die Gesamtdosis für Erwachsene bei 35 - 40 ccm. Vielfach beginnt man mit ansteigenden Initialdosen.

Die Heilungsrate beträgt bei der Behandlung von Schistosomiasis mansoni und haematobium 60 - 80 %. Über eine Behandlung der ostasiatischen Form mit diesem Präparat ist nichts bekannt.

Bei guter lokaler Verträglichkeit entsprechen die Nebenerscheinungen qualitativ den bei Antimonmedikation üblicherweise beobachteten, in ihrer Stärke etwa den

durch Fuadin verursachten. Schwere toxische Erscheinungen, wo die traditionelle BAL-Behandlung ungeeignet erschien, konnten mit Mosatil günstig beeinflußt werden (LOURMET 1959). An den Injektionsstellen kommt es nur selten zu Beschwerden.

Verschiedene Autoren haben die therapeutische Aktivität von Fuadin und Anthiomaline zu vergleichen versucht. Dabei fanden MORALES, RODRIGUEZ-MOLINA und HALAWANI, daß die Anwendung vergleichbarer Antimondosen zu denselben Ergebnissen führt, sowohl hinsichtlich der Heilerfolge, als auch der Toxizität. Eine sehr eindrucksvolle Studie hat MONTENY (1954) im Belgischen Kongo durchgeführt: er verglich bei der Behandlung einer größeren Zahl von Mansonikranken die Wirksamkeit von Brechweinstein, Fuadin und Anthiomaline. Bei Dosierungen, die bezüglich der Antimonmenge äquivalent waren, erhielt er mit allen Medikamenten genau dieselben Ergebnisse. Er zieht daher den Schluß, daß die Resultate völlig unabhängig von der Wahl des Antimonpräparates und allein eine Funktion der intravenös oder intramuskulär verabreichten Antimon(III)-Menge seien. Diese muß, seiner Meinung nach, für Erwachsene insgesamt bei mindestens 350 mg liegen, um ausreichende Wirksamkeit entfalten zu können.

MIRACIL D (Syn.: Nilodin oder Lucanthon - Hydrochlorid)

In den Jahren 1938-39 gelang es MAUSS, eine Gruppe von nichtmetallischen organischen Verbindungen mit schistosomiziden Eigenschaften zu synthetisieren. Eine dieser Substanzen, die chemisch Xanthone darstellen, erwies sich als besonders vielversprechend. Mauss nannte sie Miracil D.

Infolge des II. Weltkrieges verzögerte sich die experimentelle Prüfung des neuen Medikamentes. Erst 1946 veröffentlichten KIKUTH & GÖNNERT die Ergebnisse ihrer Untersuchungen, welche dann Anstoß und Grundlagen für die klinische Erprobung gaben.

Die beste Applikationsart des bitterschmeckenden Miracil D ist die orale. Die Resorption im Darm erfolgt rasch. Es erreicht eine hohe Blutkonzentration mit einem Maximum nach 12 Stunden. Ebenso rasch wird das Miracil D durch die Nieren wieder ausgeschieden. Seine Neigung zur Kumulation ist gering. Das Präparat wird in Tabletten zu 200 und 500 mg hergestellt.

In erster Linie wirkt Miracil D bzw. seine Abbauprodukte auf die geschlechtsreifen Schistosomen, während es die unreifen Parasiten kaum angreift. Den genauen Ansatzpunkt der Miracil-Wirkung kennt man noch nicht, doch führt das Präparat, genau-

so wie die bisher besprochenen, zu einer Schädigung der Würmer, die sich in einer Lähmung und dem Stillstand der weiblichen Eiproduktion manifestiert. Unter entsprechenden Voraussetzungen gelingt es den Tieren, zu überleben und sich innerhalb von 18 Tagen wieder zu erholen. Wenn die Stammzellen der Eierstöcke nicht zerstört worden sind, können letztere im Laufe der Zeit wieder funktionsfähig werden.

Bei Beginn der klinischen Behandlung der Bilharziose mit Miracil D (HALAWANI et al. 1947) wurden die im Tierversuch bewährten Dosen (5-10 mg/kg) auch beim Menschen angewandt, sie erwiesen sich jedoch als zu niedrig. In der Folgezeit war eine Vielzahl von Autoren bemüht, die optimale Dosierung herauszufinden. Dabei zeigte es sich, daß Schistosoma haematobium gut, Schistosoma mansoni etwas schlechter und Schistosoma japonica überhaupt nicht auf Miracil D ansprechen. Auch innerhalb einzelner Stämme derselben Schistosomenart ergab sich verschiedene Empfindlichkeit. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse in den einzelnen Ländern und Landstrichen ist kaum möglich, weil die Dosierungsschemen jede mögliche Variation aufweisen. Zudem sind die regionale Infektionsstärke und die Heilungskriterien der einzelnen Autoren sehr unterschiedlich. Auch die Anwendung von Tabletten mit oder ohne Überzug ist bestimmend für die Behandlungsergebnisse.

Bei ausreichender Dosierung bessert sich das klinische Befinden der Patienten rasch. Bei Blasenbilharziose verschwinden bald die Hämaturie und die Eier im Urin. Die stärkere Therapieresistenz der Darmbilharziose wird mit den bei dieser Schistosomiasisform häufigen Durchfällen und Darmirritationen erklärt, die eine beschleunigte Passage und erschwerte Resorption von Miracel D im Darm bedingen. Nach der heute geltenden Ansicht sollen Schistosoma mansoni ebenso empfindlich gegen Lucanthonhydrochlorid sein und die schlechteren Resorptionsbedingungen bis zu einem gewissen Grad durch höhere Dosierung ausgeglichen werden können.

Die Behandlung mit Miracil D kann ambulant erfolgen. Da sich stärkere Nebenerscheinungen erst am 2. - 3. Behandlungstag bemerkbar machen, wäre es wünschenswert, die Kur in diesem Zeitraum abzuwickeln.

Für die Behandlung der Blasenbilharziose wird als Minimaldosis heute eine Gesamtmenge von 60 mg/kg empfohlen, geteilt in 3 - 6 gleiche Tagesdosen. Am besten halbiert man diese nochmals und verabreicht die Einzelgaben jeweils morgens und abends nach den Mahlzeiten. Im Interesse einer möglichst hohen Wirkstoff-Blutkonzentration ist es nicht ratsam, die angegebene Gesamtdosis auf einen längeren Zeitraum als 6 aufeinanderfolgende Tage zu verteilen, da sonst der Behandlungserfolg in Frage gestellt würde.

Wenn es die Nebenerscheinungen nicht verbieten, wollte die Gesamtdosis auf 75 mg/kg und mehr erhöht werden (TRIMBLE 1956). Jüngere Patienten und Kinder müssen, auf das Körpergewicht bezogen, höhere Dosen erhalten als Erwachsene, weil bei ihnen die Ausscheidung durch die Nieren schneller vonstatten geht. Je nach Stärke der Infektion, Parasitenstamm usw. lassen sich Heilungsraten von 75 - 90 % erzielen (HALAWANI et al. 1957; ALVES 1958).

Wesentlich höher muß bei der Behandlung der Schistosomiasis mansoni dosiert werden. Üblicherweise liegt die Gesamtdosis um 120 mg/kg und wird auf 5 - 8 aufeinanderfolgende Tage verteilt. Bei der Mehrzahl der Patienten tritt klinische Besserung ein, parasitologische Heilung ist bei höchstens 70 % der Kranken zu erwarten (KLOETZEL 1958), meist liegt der Prozentsatz jedoch wesentlich niederer.

Die Behandlung der Fernost-Schistosomiasis mit Miracil D bringt keine nennenswerte Resultate oder schlägt völlig fehl (PESIGAN 1951; NAT. SCHIST. RES. COMM. 1959).

Das Miracil D provoziert Nebenerscheinugen, die im allgemeinen zwar harmloser sind als die von Antimonaden hervorgerufenen, doch besitzen sie sehr demonstrativen Charakter und treten viel häufiger auf. Im Vordergrund stehen Erscheinungen vo Seiten des Mange-Darm-Traktes, welche auf die lokale Schleimhautwirksamkeit des Präparates zurückgeführt werden können: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen Obstipation und Diarrhoe, epigastrische und abdominelle Schmerzen. Daneben beobachtet man Gelbfärbung der Haut und Schleimhäute, allgemeines Unwohlsein, Schwindel, Schlaflosigkeit, feinschlägigen Tremor der Hände und Kopfschmerzen. Urtikarielle Ausschläge und Pruritus können auch als allergische Reaktion auf die Auflösung der abgetöteten Würmer gedeutet werden. Vereinzelt treten myasthenische Symptome auf.

Meist treten die toxischen Manifestationen erst am 3. Behandlungstag in Erscheinung und verschwinden bald nach Abschluß der Behandlung wieder. Selten sind die Nebenerscheinungen so stark, daß die Behandlung abgebrochen werden müßte, zum Tode geführt oder bleibende Schäden gesetzt haben sie noch niemals.
Im allgemeinen vertragen Afrikaner Miracil D besser als Europäer, Kinder wiederum besser als Erwachsene.
Die häufigsten Nebenerscheinung ist Appetitlosigkeit, oft mit Bauchschmerzen einhergehend. Ebenso häufig ist Erbrechen und in Ägypten besonders schwer. In Südafrika leidet die eingeborene Bevölkerung sehr unter Verstopfung, während in Ägypten Durchfälle mehr im Vordergrund stehen. Über Schlaflosigkeit klagen europäische Patienten mehr als afrikanische. Dasselbe gilt für Benommenheit und Schwindel. Europäer, vor allem Erwachsene, werden unter der Behandlung manchmal von Depressionen befallen. Gelegentlich werden gewisse neurologische Symp-

tome beschrieben: eine Anzahl europäischer Patienten berichtete, daß beim Zugehen auf irgendein Objekt sich dieses zu entfernen schien, bis sie dann schließlich mit ihm kollidierten. Ein Afrikaner schilderte genau das umgekehrte Phänomen, ihm kam das Objekt, z.B. ein Baum, entgegen, sodaß er aus Angst schließlich davonrannte.

In der Absicht, der Irritation der Schleimhaut des oberen Verdauungstraktes entgegenzuwirken, wurden Miracil D - Tabletten mit einem Zucker- oder magenunlöslichen Überzug versehen. Da die üblicherweise sehr rasch vonstatten gehende Resorption vornehmlich im proximalen Dünndarm erfolgt, bewirken derartige Tablettenüberzüge eine weitgehende Verzögerung und Verminderung der Resorption. Infolgedessen fällt in den distaleren Darmabschnitten vermehrt nichtresorbierter Wirkstoff an, was dort wiederum zu vermehrten Schleimhautreizungen führt. So ergeben sich neben herabgesetzter Wirksamkeit zusätzlich noch verstärkte Nebenerscheinungen.

Durch individuell abgestimmte Dosierung und Einnahme des Medikamentes unmittelbar nach den Mahlzeiten lassen sich in vielen Fällen die Nebenerscheinungen innerhalb gewisser Grenzen halten. Eine Beeinflussung der Toxizität von Miracil D wurde mit Neo-Antergan (HALAWANI 1952), Chlorpromazin-Hydrochlorid (= Largactil, ABOU-SEOUD 1955; ALVES 1958) und Belladonna (HALAWANI 1952 u. a.) versucht. Besonders letzteres verbessert die Verträglichkeit merklich (Miracil D compositum).

Absolut kontraindiziert ist die Anwendung von Miracil D bei Leber- und Nierenschäden.

Derivate des Miracil D:

Miracil A, B und C erwiesen sich dem Miracil D als unterlegen.

Das Salicylat von Miracil D schien anfänglich weniger toxisch und annähernd so wirksam wie Miracil D zusein (DESCHIENS, NEWSOME 1951), doch dann stellte man fest, daß es Halluzinationen hervorruft, sodaß seine Anwendung nicht möglich ist (HALAWANI).

Versuche mit Lucanthon-Mandelat und Lucanthon-Methylen-Bishydroxynaphtoat (DESCHIENS, NEWSOME 1951) wurden wegen zu geringer Wirksamkeit dieser Substanzen bald wieder aufgegeben.

B) Neuere Schistosomizide

a) Antimonhaltige Präparate

TRIOSTAM (= Natrium-Antimon(III)-Glukonat, abgek. TSAG)

Im Jahre 1944 fand GOODWIN, daß die Toxizität von Triostam im tierischen Organismus nur 1/3 der des K-Brechweinsteins und die Hälfte der des Na-Brechweinsteins ausmacht. Obwohl es nahegelegen hätte, prüfte er die schistosomizide Aktivität nicht. Triostam ist leicht kaltwasserlöslich, sein Antimongehalt kann schwanken und ist heute mit 36 % festgelegt (British Pharmacopoeia 1958). Wegen ihrer Unbeständigkeit müssen die rund 5,4 %igen (früher 6 %igen) Lösungen für intravenöse Injektion unmittelbar vor Gebrauch frisch angesetzt werden.

Der erste Bericht über klinische Erprobung stammt aus dem Jahre 1950 von ERFAN und TALAAT, die in Ägypten 30 Haematobiumkranke 6 %ige Lösungen intravenös injizierten. Anfänglich verabreichten sie 6 aufeinanderfolgende Tage lang täglich 3 ccm (GD 1,08 g ≙ 325 mg Sb), später dehnten sie die Kur auf 12 Tage à 3 ccm aus (GD 2,16 g ≙ 650 mg Sb). Nur bei 3 Patienten traten leichte Nebenerscheinungen auf: In 2 Fällen einmaliges Erbrechen, in einem anderen Fall Urticaria. Nach Abschluß der Behandlung wurden die Patienten nur relativ kurze Zeit noch parasitologischen Nachkontrollen unterzogen, nämlich 1 bis 3 1/2 Monate lang. Von den 24 kürzer Behandelten schienen 17 (= 57 %) geheilt zu sein, von den 6 Patienten der zweiten Gruppe die Hälfte.

1952 berichtete ALVES über den Versuch, Triostam oral zu verabreichen. In Rhodesien hatte er 23 mischinfizierten Afrikanern zwischen 11 x 180 mg und 13 x 420 mg (GD 1,98-5,46 g) gegeben. Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet. Nach 3 Monaten konnte nur 1 Kranker als anscheinend geheilt gelten. Der Autor glaubt, den Grund für die niedere Heilungsrate in ungenügender Resorption infolge des schwerlöslichen Tablettenüberzuges suchen zu dürfen.

An der Goldküste behandelte MESSENT (1954) 40 an Blasenbilharziose erkrankte Afrikaner. Für die 6-tägige Kur veranschlagte er 20 mg/kg, die er in Form einer 6 %igen Lösung intravenös applizierte (ca. 3,3 ccm/Tag; GD 1,2 g). Die Hälfte der Patienten fühlte sich nach der Injektion fiebrig, in 3 Fällen kam es zu Erbrechen, in einem Fall mußte die Behandlung abgebrochen werden. Trotzdem waren die Injektionen nicht unbeliebt. Nach 10 - 20 Wochen waren in 56 % der Fälle der Urin negativ, bei den übrigen Patienten waren Reinfektionen nicht ausgeschlossen.

Mit 13 - 21,6 mg/kg, auf 4 - 6 Tage verteilt, erzielte TARIZZO 1956 in Saudi Arabien bei 12 von 18 (= 67 %) Mansonikranken eine anscheinende Heilung, wo-

bei die Stuhlkontrolle 4 - 39 Wochen weitergeführt worden waren.
5 Haematobiumkranke erhielten 20 - 24 mg/kg. Nach 5 - 9 Wochen waren noch in 4 Fällen die Urinproben negativ.
Vereinzelte Nebenerscheinungen, wie Übelkeit und Erbrechen, Hautausschläge und Pruritus, Husten (2 x) und niederes Fieber (1 x) konnten z.T. mit Antiallergica behoben werden, im übrigen verschwanden sie kurz nach Ende der Behandlung.

ROWLAND (1956) versuchte eine Intensivbehandlung. Von 80 afrikanischen Patienten mit Blasenbilharziose, die innerhalb von 1 - 5 Tagen 18 - 31,3 mg/kg Triostam intravenos erhalten hatten und 6 Monate weiterbeobachtet worden waren, wurden 83 % geheilt.
Eine weitere Gruppe von 18 Afrikanern erhielt innerhalb von 18 Stunden 12,2 - 17,1 mg/kg und wurde ebenso lange weiterverfolgt. Die Heilungsrate betrug 50 %.
Zwar führte die intensivere Behandlung zu etwas stärkeren toxischen Zeichen, doch in keinem Falle waren diese besonders schwer.

Rasches Aufhören der Eierausscheidung bei Blasenbilharziose nach Triostam-Medikation stellte van BEUKERING (1957) fest.

Bei der Behandlung 34 misch infizierter afrikanischer Kinder erwies sich Schistosomiasis mansoni als etwas resistenter gegen Triostam als Blasenbilharziose (PITCHFORD 1960). Die Kuren dauerten 5 oder 6 Tage bei 223 mg täglich oder 4 Tage bei 334 mg:Tag. In allen Fällen verschwanden die Parasiteneier aus dem Urin, während von den 4 Tage lang Behandelten noch 6, von den 5 Tage lang Behandelten noch 2 Patienten Eier im Stuhl behielten. Die Periode der Weiterkontrolle ging nur über 4 - 6 Wochen, ist also zu kurz für eine Anerkennung der Ergebnisse. Nebenerscheinungen blieben aus.
Von 10 mansonikranken Europäern konnte derselbe Autor mit Triostam nur einen einzigen heilen.

Von chinesischer Seite wird die relativ geringe Toxizität des Medikamentes zwar bestätigt, doch selbst bei höchster Dosierung bleibt die Wirksamkeit gegen Schistosoma japonica nur gering.

Triostam wird heute in Ampullen geliefert, die 190 mg der Trockensubstanz enthalten. Beigefügt sind Ampullen mit 3,5 ccm des Lösungsmittels. Da gegenwärtig Triostamkuren von 6 bzw. 4 Tagen Dauer üblich sind, können 1 bzw. 1 1/2 Ampullen als Tagesdosis zugrunde gelegt werden. Die so erreichte Gesamtdosis beläuft sich auf 1,14 g ($\hat{=}$ 410 mg Sb), auf das Körpergewicht umgerechnet auf

13 - 23 mg/kg.

AB 5

1953 erschien der erste Bericht über klinische Versuche mit AB 5, einem neuen Antibilharziose-Präparat (RAOULT & MICHEL). AB 5 ist gut wasserlöslich, es kann intravenös und oral gegeben werden. Für die Injektion liegt das Pulver in Trockenampullen vor, die jeweils eine Einzeldosis enthalten. Erst kurz vor Gebrauch werden die Lösungen mit dem beigefügten Lösungsmittel hergestellt. Für die orale Verabreichung sind Tabletten vorgesehen. Die angewandten Dosen liegen bei 1/10 der LD 50 für Ratten, Hasen und Hunde.

Die unmittelbare Wirkung auf die klinisch-funktionellen Erscheinungen ist ausgezeichnet. In den meisten Fällen verschwindet die makroskopische Hämaturie zwischen dem 4. und 7. Tag, die mikroskopische zwischen dem 10. und 20. Tag nach Beginn der Behandlung; gleichlaufend geht auch die Eierausscheidung zurück und hört schließlich auf (BATAILLARD 1955). Auch bei Darmbilharziose bessern sich die klinischen Symptome rasch (RAOULT et al. 1955).

Die Tagesdosen bei einer 5-tägigen Kur betragen 2 - 5 mg/kg (RAOULT 1953).

Recht günstige Behandlungserfolge haben angeblich RAOULT und MICHEL (1953, 1955) in West-Afrika erzielt. Da sie ihre Patienten bald aus den Augen verloren, können sie keine genauen Angaben über den Behandlungserfolg machen.

BATAILLARD (1955) konnte in Marokko 16 Jugendliche 3 - 6 Monate lang nachkontrollieren; er fand eine Heilungsrate von 61 %.

SCHNEIDER (1956) behandelte 5 Haematobiumkranke. Nach 2 Monaten waren 4 davon rückfällig geworden.

Die Verträglichkeit des oral gegebenen AB 5 ist ausgezeichnet, dagegen verursachen die Injektionen einige Nebenerscheinungen: unter der Injektion kommt es zu Flushes, unmittelbar danach zu Übelkeit und Erbrechen, manchmal auch zu Schwindel und Kopfschmerzen; in einigen Fällen klagten Patienten über Durchfälle und Asthenie (RAOULT 1955). Außerdem beobachtet man kurzdauernde Hustenanfälle und die für Antimon typischen EKG-Veränderungen (BATAILLARD 1955). Nur selten sind die toxischen Erscheinungen so schwer, daß die Behandlung abgebrochen werden mußte.

Die Kontraindikationen entsprechen den anderer Antimonpräparate.

Während RAOULT und Mitarbeiter das AB 5 noch als wertvolle Bereicherung der Therapiemöglichkeiten betrachten, äußern sich die übrigen Autoren, vor allem SCHNEIDER, enttäuscht über dieses Medikament. In den vergangenen Jahren ist es um das AB völlig still geworden.

TWSb (= Antimon-Dimercapto-Kaliumsuccinat)

Im Jahre 1954 beschrieb FRIEDHEIM als weitere Verbindung des 3-wertigen Antimons das TWSb.
In diesem organischen Komplex ist das Sb-Atom 3-fach an Schwefel gebunden. Der chemische Aufbau von TWSb beruht auf dem Prinzip, nach dem das BAL (= Dimercaptopropanol) Metalloide und Schwermetalle entgiftet und zur Abscheidung bringt. In der 5-atomaren Ringstruktur ist das Antimon wesentlich fester gebunden als z.B. im relativ unbeständigen Brechweinstein. Zerfall durch Erhitzen führt bei Brechweinstein zu toxischem Sb-Oxyd, bei TWSb zu praktisch atoxischem Sb-Sulfid. Der Antimongehalt beträgt 27 %.

Mäuse vertragen rund 10 mal mehr Antimon in Form von TWSb als in Form von Fuadin, im Vergleich zu Brechweinstein sogar 50 mal mehr.

Die Verabreichung erfolgt intravenös oder intramuskulär. TWSb ist als Trockensubstanz in Ampullen zu 2 g erhältlich. Die im allgemeinen 10 %igen Injektionslösungen werden mit steriler Aqua dest., Kochsalz- oder 5 %iger Glukoselösung angesetzt.

In seiner ersten Veröffentlichung empfahl FRIEDHEIM, intramuskulär höchstens 5 ccm auf einmal zu verabreichen. Die lokale Gewebsverträglichkeit bezeichnet er als gut. Es treten keine bedeutenden Gewebsirritationen auf. Intravenös können bis zu 10 ccm ohne weiteres innerhalb von 1 - 2 Minuten gespritzt werden. Diese Menge verursacht als Einzeldosis noch keine unangenehmen Nebenerscheinungen. Wiederholte Injektionen im Sinne einer Intensivbehandlung (GD 2,0 g innerhalb von 2 Tagen) lösten entsprechend der Sb-Akkumulation gegen Ende der Kur leichte Reaktionen aus: gutartige alimentären Vomitus, in wenigen Fällen leichte rheumatische Schmerzen. Flüchtige gutartigen Hautausschläge waren wohl meist als immunologische Reaktionen aufzufassen. Auf Herz, Kreislauf-, Nerven- und hämatopoetisches System konnte der Autor keine Auswirkungen stärkeren Ausmaßes beobachten. Selbst massive Dosen zeigten keinen nennenswerten kardiovaskulären Effekt, wie aus EKG- und Blutdruck-Studien hervorging.
Ein- bis 3-tägige Intensivbehandlung vermochte bei Intestinalbilharziose die Eiablage der Parasiten unmittelbar zu blockieren. Von 58 Patienten, die insgesamt 1,1 - 2,3 g (≙ 270-690 mg Sb) intravenös erhalten hatten, kam es während des

2. bis 4. Monats nach Kurende in 5 Fällen zu Rezidiven. Bei den übrigen 53 Patienten (= 91 %) konnte aufgrund wiederholter Stuhlkontrollen und Rektalbiopsien nach 6 Monaten eine Heilung angenommen werden.

1956 konnte der Autor seine ersten guten Resultate bestätigen. Er behandelte diesmal 19 marokkanische Patienten, die an Blasenbilharziose litten. Die Kur wurde stationär durchgeführt und dauerte 7 Tage. Nach Initialdosen von 0,2 g, am folgenden Tag von 0,3 g verabreichte er töglich eine intravenöse Injektion von 0,4 - 0,5 g. Die Gesamtdosis betrug meist um 2,5 g. Bei den 3 1/2 bis 7 Monate lang durchgeführten Urinkontrollen blieben die Befunde durchweg negativ. Die nur geringfügigen Nebenerscheinungen beschränken sich im allgemeinen auf Appetitlosigkeit, Abgeschlagenheit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Sie verschwanden kurz nach Ende der Behandlung wieder und konnten auch durch intravenös injizierte hypertonische Glukoselösung günstig beeinflußt werden.

In Anlehnung an das von Friedheim angegebene Schema der Intensivbehandlung injizierte PRATA (1956) 42 Mansonikranken innerhalb von 36 Stunden 2,0 g TWSb. Die Gesamtdosis wurde auf 6 intravenöse Einzelinjektionen verteilt. 38 Patienten konnten 4 1/2 bis 31 Monate lang weiterverfolgt werden. Von diesen schienen 21 (= 55,3 %) geheilt zu sein. Die Verträglichkeit von TWSb war zufriedenstellend.

Eine Heilungsrate von 96 % erzielte SALEM (1957). Er hatte 183 Kranken, fast alle mit Haematobium-, einige auch mit Mansoni- oder Mischinfektionen 5 - 7 Tage lang behandelt und anschließend ein Jahr lang die Exkrete kontrolliert. Bei Gesamtdosen von 34 mg:kg für Erwachsene und 40 - 60 mg/kg für Kinder (= 20 bzw. 16 ccm einer 10 %igen Lösung) verschwanden in fast allen Fällen innerhalb eines Monats die Parasiteneier aus Urin und Faeces. Hautausschläge waren eine allgemeine Nebenerscheinung, hatten sich jedoch spätestens eine Woche nach Ende der Behandlung wieder zurückgebildet. Etwa 20 % der Patienten zeigten leichte und flüchtige Formen der bei Antimontherapie üblichen Nebenreaktionen.

Innerhalb von 6 Wochen verschwanden bei 25 Schuljungen die Wurmeier aus dem Urin, nachdem sie 4 Tage lang täglich eine intravenöse Injektion zu 0,4 g TWSb erhalten hatten. Dabei waren keinerlei Nebenerscheinungen beobachtet worden (ALVES 1958).

PITCHFORD und HARRISON (1958) wandten TWSb bei 36 mischinfizierten Bantus in Gesamtdosen von 2,0 - 2,8 g an, die im Laufe von 2 - 10 Tagen gegeben wurden. Während die niederen Dosierungen gut verträglich waren, verursachten die höheren Tagesdosen schwere Nebenerscheinungen mit Zeichen akuter Leberschädigung. Die Ursache dafür dürfte weniger primär auf die Toxizität des Medikamentes selbst, als vielmehr auf die durch Doppelinfektion in erhöhtem Maße ge-

schädigte und empfindliche Leber zurückzuführen sein. Ohne weitere Einzelheiten anzugeben, bezeichnen die Autoren das TWSb gegen Blasenbilharziose auch in niederen Dosierungen als wirksam, hingegen sprechen sie ihm bei Schistosomiasis mansoni in allen Dosierungen die Wirksamkeit ab.

Dieser Angabe widerspricht FRIEDHEIM (1959) ganz entschieden, da seine Erfahrungen zufolge der Therapieerfolg bei Darmbilharziose dosierungsabhängig sei und bei Höchstdosierung der Heilungsprozentsatz 80 % betrage. Dagegen hat er inzwischen ebenfalls bei Intensivbehandlung schwere Nebenerscheinungen beobachtet.

ALVES (1959) führte bei 46 jungen Afrikanern mit Blasenbilharziose 3-tägige Kuren durch. Die Tagesdosen von 0,5 g (= 5 ccm) injizierte er in 20 Fällen intravenös und in 26 Fällen intramuskulär. Aus der ersteren Gruppe zeigten einige Patienten starken Speichelfluß, von der letzteren klagten mehrere über mäßige Schmerzen an der Injektionsstelle. Die Kranken wurden 3 Monate lang wöchentlich parasitologisch untersucht. Nur in 3 Fällen blieb der Behandlungserfolg aus, davon entfielen 2 auf die Gruppe der intravenös Behandelten. Somit ergibt sich eine Heilungsrate von 93,5 %.
Ohne selbst stärkere Nebenerscheinungen festgestellt zu haben, wirft der Autor Friedheim vor, unangenehme Kreislaufwirkungen von TWSb übersehen zu haben.

AWWAAD et al. (1960) behandelten in Ägypten 20 haematobium-kranke Kinder. Die Gesamtdosis von 40 mg/kg wurde zu 5 gleichen Teilen intramuskulär injiziert. Bei Vergleichen zeigte es sich, daß Verträglichkeit und Wirksamkeit ansteigen, wenn die Injektionen nicht an aufeinanderfolgenden Tagen, sondern nur 2 mal wöchentlich gegeben werden. Nur ein Fall rezidivierte.

Sehr vielversprechend ließen sich Versuche mit einer einzigen TWSb-Injektion an, über die 2 Veröffentlichungen von FRIEDHEIM und DE JONGH (1959) berichten. Die Autoren hatten in Liberia 20 Haematobiumkranken eine Einzeldosis von 0,4 oder 0,5 g (= 7-37 mg/kg) intramuskulär verabreicht, und anschließend bis zu 11 Monaten regelmäßig Urinkontrollen mit Miracidien-Schlüpftesten angestellt. Erwachsene vertrugen diese Dosis durchweg gut. Schon wenige Tage nach der Injektion entschlüpften den im Urin gefundenen Eiern höchstens noch träge Miracidien, nach 2 Wochen waren nur noch solche mit unbeweglichen und toten Miracidien zu finden, bis schließlich vielfach die Eier ganz verschwanden. Zugleich gingen die klinischen Symptome, wie Hämaturie und Dysurie, zusehens zurück. Gewöhnlich erschienen etwa 1 Monat lang keine lebendigen Eier mehr im Urin, in vielen Fällen sogar bis zu 5 Monaten.

In einem ägyptischen Endemiegebiet injizierten sie 50 Haematobiuminfizierten je nach Körpergewicht 0,3 - 0,5 g. Bei der Urinuntersuchung nach einem Monat fan-

den sie, daß 39 der Versuchspersonen überhaupt keine Eier mehr ausschieden, 11 nur noch tote Eier, in keinem einzigen Fall konnten lebende Eier nachgewiesen werden.

Nach Ansicht der Autoren sollte somit eine einzige, monatlich wiederholte TWSb-Injektion genügen, für längere Zeit die Ausscheidung lebensfähiger Eier zu unterbinden und die Patienten gleichzeitig bis zu einem gewissen Grade von ihren Beschwerden zu befreien. Die Gefahr einer Arzneimittelresistenz glauben sie vernachlässigen zu können.

Angesichts des schon wenige Tage nach der Injektion einsetzenden Erscheinens geschädigter Eier im Urin fragt man sich, ob die schädigende Wirkung des Medikaments nicht auch die bereits im Gewebe lagernden Eier erfaßt. Untersuchungen von Friedheim zeigen jedoch, daß dies höchst unwahrscheinlich ist. Es liegt daher die Vermutung nahe, daß der Austritt abgelegter Eier in den Urin in wesentlich kürzerem Zeitraum erfolgt, als bisher angenommen wurde. Dieser Zeitraum müßte also weniger als eine Woche betragen.

Soweit aus der Literatur zu ersehen ist, beschränkt sich die Wirksamkeit von TWSb auf Schistosoma haematobium und mansoni. Die Behandlung der Schistosomiasis japonica mit TWSb hat sowohl im Tierexperiment, als auch im klinischen Versuch durchweg zu enttäuschenden Ergebnissen geführt.

AMMONIUM - ANTIMON(III) - GLUKONAT

Die Chinesische Akademie der Medizinischen Wissenschaften synthetisierte 1956 das Ammonium - Antimon(III) - Glukonat, das im Tierversuch nur 1/10 der Brechweinstein - Toxizität aufweist und, im Vergleich zu jenem, doppelt so rasch durch die Nieren ausgeschieden wird. Je nach den Synthesebedingungen schwankt der Antimongehalt zwischen 9,9 und 46,5 %. Bis zu einem Maximum von 27 % Sb steigt die schistosomizide Wirksamkeit mit dem Antimongehalt. Oberhalb dieser Grenze bleibt die therapeutische Aktivität konstant. Die Toxizität läuft der Wirksamkeit offensichtlich parallel.

Nach C.P. MAO (1958) besitzt das Präparat gegen Schistosomiasis japonica eine stärkere Wirksamkeit als Brechweinstein.

HERTWIG und OBERDOERSTER berichten 1960 über chinesische Behandlungsversuche an 693 Japonicum-Kranken, die entweder 0,6 g innerhalb von 3 Stunden oder 2,2 g auf 12 Tage verteilt erhalten hatten. Die höher dosierte, länger dauernde Behandlung erzielte die höheren Heilungsraten, verursachte aber auch häufiger Nebenerscheinungen.

Die Autoren erwähnen besonders die Bemühungen von CHEN u.a., eine optimale Dosierung für 3-tägige Kurzbehandlung zu ermitteln. Die Ergebnisse dieser Versuche an 189 Patienten sind nachstehend tabellarisch aufgeführt:

	I	II	III
Dosierung für 3 Tage	17 mg/kg	19 mg/kg	21 mg/kg
Maximale Ges.-Dosis	1,1 g	1,2 g	1,35 g
Nebenerscheinungen:			
Erbrechen	10 %	35 %	40 %
Schwindel	75 %	75 %	75 %
Heilungsrate nach 4 Monaten	57 %	65 %	79 %

Bis jetzt liegen über dieses anscheinend vielversprechende Medikament noch keine weiteren Berichte vor, die über nähere Einzelheiten, insbesondere über den Applikations-Modus Aufschluß geben könnten.

Sb-5 und Sb-126

Im Zuge der Synthese und Testung von über 100 Antimonverbindungen in China (C.P. MAO 1958) fand man eine ganze Reihe mehr oder weniger schistosomizider Substanzen. Eine der vielversprechendsten aus der Gruppe der Mercapto-Antimon-Verbindungen ist das Sb-5, bzw. das entsprechende Natriumsalz, Sb-126 genannt. Ähnlich wie bei TWSb ist das Antimonatom innerhalb einer Ringstruktur an Schwefel gebunden, allerdings nur zweifach, die dritte Valenz ist mit einer Hydroxylgruppe besetzt.

CHU et al. (1957, 1959) konnten bisher bei Versuchen an verschiedenen japonicum-infizierten Tieren feststellen, daß beide Präparate bei intravenöser Injektion und intensiver Dosierung höhere therapeutische Aktivität und geringfügigere Toxizität als Brechweinstein besitzen.

Über klinische Versuche liegen bis jetzt keine Veröffentlichungen vor, die uns zugänglich wären.

SB-58 (= Natrium-Antimon-Dimercaptosuccinat)

Vor nicht allzulanger Zeit begannen chinesische Wissenschaftler Versuche mit einer neuen organischen Antimon(III)-Verbindung, die sie Sb-58 nennen. Diese Substanz stellt offensichtlich nichts anderes dar als TWSb, bei dem Natrium statt Kalium zur Salzbildung verwendet worden ist. Wie bei zahlreichen anderen schistosomiziden Wirkstoffen wird auch hier das Natrium-Salz dem entsprechenden Kalium-Salz vorgezogen, da ersteres, zumindest gegen Schistosomiasis japonica, wirksamer zu sein scheint.

Genau wie TWSb wird auch Sb-58 als 10 %ige Lösung intravenös oder intramuskulär injiziert.

CHU et al. (1959) versuchten Sb-58 an infizierten Tieren und verglichen es mit anderen Präparaten. Sie halten es für weniger toxisch und für wirksamer als Brechweinstein.

Über die Erfahrungen bei klinischer Anwendung berichten HSÜ et al. (1960). Sie verabreichten das Mittel durchweg intramuskulär. Die Absorption im Gewebe ist ausgezeichnet, die Blutkonzentration von Antimon liegt höher als bei entsprechenden Brechweinsteindosierungen. An der Injektionsstelle treten vielfach geringfügige flüchtige Irritationen auf. Als Zeichen toxischer Reaktion beobachtet man gastro-intestinale Störungen, so z.B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden und Diarrhoe; weiter auch Schwindel, Kopfweh und Fieber, gelegentlich Hautausschläge und Gelenkschmerzen. Hustenreiz oder Anzeichen einer Leberschädigung waren nicht festzustellen. Das EKG zeigt die bei Antimon-Behandlung üblichen Veränderungen. Gelegentlich erfordern die Nebenerscheinungen die Verringerung der Dosen oder Abbruch der Behandlung.
Die Autoren benutzen und empfehlen folgendes Schema:

	Leichte und Frühfälle	Fortgeschr. Stadien
Behandlungsdauer	3 Tage	12 Tage
Gesamtdosis	30-35 mg/kg	45-50 mg/kg

Kinder unter 16 Jahren können wegen ihrer höheren Toleranz zusätzlich 5 mg/kg erhalten.

Die Behandlung einer größeren Zahl von Kranken mit Japonicum-Infektionen mittelschweren Grades nach diesem Schema führte zu folgenden Ergebnissen:
Die 3-tägige Kur brachte 57,9 % der Fälle eine Heilung, die 12-Tage-Kur erzielte eine Heilungsrate von 64,5 %. Die Dauer der Weiterbeobachtung hatte 3-6 Mo-

nate betragen. Wegen der niederen Heilungsrate empfehlen die Autoren, die 3-Tage-Kur den leichter infizierten Fällen vorzubehalten.

DI-ANTIMON-METHYLTHIOURACIL-OXYD

Im Tierexperiment hat sich das Di-antimon-methylthiouracil-oxyd als hoffnungsvolles schistosomizides Mittel bewährt (CHOW u. a.). Sein Antimongehalt beträgt 48,5 %. Bei oraler Verabreichung übertrifft seine therapeutische Aktivität gegen Schistosoma japonica die des Brechweinsteins, gleichzeitig ist es weniger toxisch.

8-HYDROXYQUINOLINE-ANTIMON-KOMPLEX

Eine weitere vielversprechende Substanz ist der 8-Hydroxyquinoline-Antimon-Komplex, der aus 8-Hydroxyquinoline und $SbCl_3$ besteht. Er ist unlöslich und erreichte bei oraler Verabreichung an infizierte Tiere höhere Wirksamkeit als Brechweinstein. Der Antimongehalt liegt zwischen 21,0 und 51,3 % (SHIAO 1960).

5-WERTIGE ANTIMONPRÄPARATE

Die Verbindungen des 5-wertigen Antimons sind zwar weniger toxisch als die des 3-wertigen, hinsichtlich der Wirksamkeit aber fast durchweg jenen unterlegen.

Verschiedene Autoren haben angeblich erfolgreich mit derartigen Substanzen behandelt, möglicherweise jedoch die Kriterien einer wirklichen und endgültigen Heilung nicht genügend beachtet.

1950 verglich MORALES einige 5-wertige Antimonpräparate mit dem Anthiomaline bei der Behandlung südamerikanischer Mansoni-Bilharziose:
Das Ureastibamine verursachte schwere toxische Reaktionen und war in den meisten Fällen völlig unwirksam.
Die unmittelbaren und späteren Ergebnisse mit Neostibosan und Stibanose waren enttäuschend. Alle mit Anthiomaline behandelten Patienten hatten dagegen am Ende der Behandlung negativen Stuhl.
MOLESE und CHIEFFI (1952) behandelten einen mischinfizierten Patienten erfolgreich mit Glucantime (= Antimonisches N-Methylglucamine = 2168 RP). Ein Jahr später berichtete PESSOA über Behandlungsversuche mit demselben Medikament, sowie mit Solustibosan (= Natrium-Antimon(V)-Glukonat). Beide Präparate dienen üblicherweise zur Behandlung der Leishmaniose. In Übereinstimmung

mit anderen Autoren stellte er nach Behandlung einer kleinen Zahl von Kranken mit diesen Präparaten deren geringe schistosomizide Wirksamkeit fest.

Seit 1956 experimentieren chinesische Autoren mit einer neuen Verbindung, dem Sb-11. Bei relativ geringer Toxizität weist Sb-11 bemerkenswerte schistosomizide Eigenschaften auf. Affen entwickeln rasch Toleranz, sodaß auch nach 6-wöchiger Verabreichung keine toxischen Erscheinungen zu beobachten waren. Bei intensiver Anwendung fielen die Tierversuche nicht so vielversprechend aus (CHU & TING 1958; NAT. RES. SCHIST.COMM. 1959).

Einfache chemische Abwandlung von Sb-11 führte zu dem 3-wertigen Sb-O-Ester. Oral verabreicht, erwies sich dieses bei Mäusen als höchst wirksam gegen Schistosomiasis japonica (NAT. SCHIST. RES. COMM. 1959).

b) Nichtantimonische Präparate

ZINN-OXYD

Der erste Bericht über die Behandlung der Bilharziose mit Zinnoxyd stammt von DESCHIENS (1951). 8 Tage lang hatte er täglich 2 - 4 g oral gegeben und nach einer ebensolangen Pause die Kur wiederholt. Er fand eine gewisse Wirkung auf Blasenbilharziose, doch gestatten die geringe Zahl seiner Versuche und die nur kurze Weiterbeobachtung der Patienten keine endgültige Beurteilung seiner Ergebnisse.

MAUZE und ARNAUD (1954) führten mit der Behandlung 38 erwachsener afrikanischer Mansoni-Kranker diese Versuche fort. Die Patienten erhielten 8 Tage lang 4 g Zinnoxyd täglich in Tablettenform. Die Kuren wurden nach jeweils 8-tägigen behandlungsfreien Intervallen so oft wiederholt, bis der Stuhl frei von Eiern war, in der Regel 1 - 3 mal. Bei allgemeiner Besserung der Beschwerden traten nur vereinzelt leichte Nebenerscheinungen auf in Form von Erbrechen oder Kopfschmerzen. In 1 Fall wurden 22 Monate lang Stuhlkontrollen angestellt, bei den übrigen Patienten wertete man negative Intracutan-Teste mit Bilharzienantigen als Kriterien der parasitologischen Heilung. Die Autoren glaubten, eine Heilungsrate von 100 % erreicht zu haben.

LAMY (1954) versuchte in Brazzaville die Behandlung der Blasenbilharziose mit Tagesdosen von nur 1 g. Trotz 3-maliger Wiederholung der 8-Tage-Kuren waren seine Erfolge gering. Einen Mansoni-Patienten, den er mit täglich 3 g 8 Tage lang behandelt hatte, betrachtete der Autor nach 2-monatiger Weiterbeobachtung als

geheilt.

BELLON (1955) berichtete über die ambulante Behandlung 10 afrikanischer Mansoni-Kranker mit Bilharstan (= pharmazeutisches Zinnoxyd). Er weist auf die einfache orale Anwendungsmöglichkeit hin, die kein ausgebildetes Personal erfordert, sowie auf die gute Verträglichkeit und die durchweg rasche Besserung des Allgemeinzustandes. Nach 8 Tagesdosen zu je 4 g verschwanden bei 7 seiner Patienten die Eier im Stuhl. Auch hier läßt die Dauer der Nachkontrolle und die Zahl der Fälle keine allgemeingültigen Schlüsse zu. Reichlich optimistisch äußert der Autor, daß das Zinnoxyd im Falle einer weiteren Bestätigung der ersten Ergebnisse eine hervorragende Stellung in der Behandlung der Intestinal-Bilharziose der schwarzen Bevölkerung Afrikas einnehmen könne.

Mehrfach noch griffen verschiedene Autoren diese Behandlungsmethode auf (z.B. HALAWANI 1955; CORREA 1955, 1958; RODRIGUES DA SILVA 1957). Ihre Ergebnisse bei der Behandlung der Intestinal-Bilharziose stehen in völligem Gegensatz zu den früheren. So konnten Corrêa und Rodrigues da Silva bei südamerikanischen Mansoni-Kranken trotz täglicher Verabreichung von 4 g Bilharstan und wiederholten Behandlungsserien keinerlei Anzeichen klinischer oder parasitologischer Heilung erzielen, teilweise fehlte jeglicher therapeutische Effekt. Dieselben Erfahrungen machte GILLET (1958) in Afrika.

DI -(PARA-AMINOPHENOXY)-ALKANE

Auf der Suche nach neuen Mitteln zur Therapie der Bilharziose entdeckte man Ende 1952 die schistosomizide Wirksamkeit eines neuen Verbindungstyps, der Diphenoxyalkane. Nach und nach wurden über 500 Verbindungen dieser Reihe erprobt. Besonders wirksam zeigte sich die Gruppe der oral anwendbaren Di- (para-aminophenoxy)-Alkane.

In den folgenden Jahren führten verschiedene Autoren, wie STANDEN (1953, 1955), RAISON (1954, 1955), HILL (1956), CALDWELL (1956) u.a. zahlreiche Versuche an künstlich mit Schistosomen infizierten Tieren durch. Dabei stellten sie fest, daß einzelne Derivate dieser Gruppe rund die 7-10-fache Wirksamkeit von Brechweinstein und die 9-fache von Miracil D besitzen. Orale Verabreichung ausreichender Dosen über 5 Tage konnte im Wirt sämtliche Parasiten vernichten, von manchen dieser Substanzen genügte sogar eine Einzeldosis.

Nach Beobachtungen von STANDEN (1956) werden nur die geschlechtsreifen Schistosomen geschädigt, dies jedoch so sehr, daß sie sich, im Gegensatz zur Schädigung durch andere Medikamente, kaum mehr erholen können. Schon wenige Tage

nach Verabreichung einer größeren Einzeldosis verlieren die Parasiten Muskeltonus und Beweglichkeit, die weibliche Eierproduktion erlischt, schließlich gehen die Würmer auf oben beschriebenem Wege zugrunde.

Über ausgedehnte Nebenerscheinungen berichteten vor allem HILL (1956), ASHTON (1957) und GOODWIN (1958). Besonders auffällig waren bei Affen, Hunden und Ratten schwere Sehstörungen, denen eine Chorioretinitis mit anschließender Degeneration und Zerstörung der Retina zugrunde lag. Bei Mäusen wurden Krämpfe, Lähmung der Hinterextremitäten, steiler Abfall der Erythrozytenzahl, starker Haarausfall und Hemmung der Diurese beobachtet.

An dieser Toxizität, die in einem sehr ungünstigen Verhältnis zur Wirksamkeit derartiger Substanzen steht, scheiterte bisher ihre Anwendung beim Menschen.

HETRAZAN (Syn.: Notézine, Carbilazin)

Mit Hetrazan behandelt man gewöhnlich die Filariose. Die handelsüblichen Tabletten enthalten 50 mg des Wirkstoffes.

Versuchsweise wandte es BELHOMMET (1953) im Belgischen Kongo auch gegen Schistosomiasis mansoni an. Er verabreichte 24 erwachsenen Afrikanern anfänglich 2 x 3 Tabletten täglich, später je nach Körpergewicht 2 x 5 - 8 Tabletten pro Tag. Die Behandlung dauerte 7 - 10 Tage (GD 2,5-2,7 g). Bei den ersten Fällen wurde die Kur nach 1 - 4 Wochen wiederholt; nachdem sich herausgestellt hatte, daß die Dosis ohne weiteres erhöht werden kann, war dies nicht mehr erforderlich.
Als einzige Nebenerscheinung trat bei etwa 1/3 der Patienten Pruritus im Bereich des unteren Abdomens auf, der aber durch Antihistaminica rasch behoben werden konnte. Der unmittelbare Erfolg der Behandlung war gut, in allen Fällen verschwanden die Eier nahezu gänzlich aus dem Stuhl. 6 von 10 Patienten, die nach 9 - 18 Monaten wieder untersucht wurden, konnten als geheilt betrachtet werden.

NEWSOME (1954) stellte in Gambien vergleichende Versuche mit Hetrazan und Fuadin an. Er betont die unbedingte Überlegenheit des Fuadins.

SCHNEIDER et al. (1956) hatten trotz erhöhter Dosen (10 Tage lang 8-12 Tabletten täglich) keinerlei Erfolg bei 2 Haematobium-Kranken.

Weder klinische noch parasitologische Heilungszeichen konnte RODRIGUES DA SILVA (1958) feststellen, als er 5 Kranke mit Hetrazan gegen Darmbilharziose behandelte.

1183 TH (BASISCHES DESOXYBENZOIN)

Die basischen Desoxybenzoine wurden von LIBERMANN beschrieben, von DESCHIENS und LAMY im Laboratorium, dann von LAMY und RAYNAUD am Menschen erprobt. Als eines der aktivsten erwies sich das sog. 1183 TH. Es ist ein Gemisch zweier Isomere im Verhältnis 9:1 (90 % 1183, 10 % 1183 bis).

1183 ist löslich in Äther und sehr aktiv, 1183 bis dagegen unlöslich und viel weniger aktiv; die Mischung der beiden Isomere besitzt nur schwache Toxizität. Die Verabreichung erfolgt oral in Tabletten zu 0,1 g.

Nachdem die schistosomizide Aktivität von 1183 TH erkannt worden war, wandte es LAMY (1954) in Brazzaville bei 33 Afrikanern mit schwerer Blasenbilharziose an. Er rechnete 6,7 mg/kg/Tag, für einen Erwachsenen mit durchschnittlichem Körpergewicht also etwa 0,4 - 0,5 g bzw. 4 - 5 Tabletten täglich. Die stationäre Behandlung dauerte 8 Tage und wurde nach einer gleichlangen Pause wiederholt. Bei diesem Versuch, an den sich eine Weiterbeobachtung von nur 3 Wochen anschloß, verzeichnete Lamy in allen Fällen eine klinische Besserung, eine parasitologische Heilung glaubte er bei 22 Patienten (= 66,6 %) annehmen zu dürfen. Nebenerscheinungen beobachtete er keine.

Zur selben Zeit behandelte RAYNAUD in Haute Volta 1 Haematobium- und 5 Mansoni-Kranke. Ersterer wurde geheilt, bei letzteren war die Behandlung nur in einem Fall erfolgreich.

DESCHIENS, der in einer Veröffentlichung (1954) über die Behandlungsversuche von Lamy und Raynaud berichtet, spricht die Hoffnung aus, daß, in Anbetracht der offensichtlichen Wirksamkeit von 1183 TH bei Blasenbilharziose und der geringen Toxizität, die Dosis erhöht und damit wohl auch die Heilungsrate gesteigert werden könne.

Diese Hoffnung schien sich zu erfüllen, als PARODI et al. (1956) 18 Kranken mit Darmbilharziose täglich 1 ganzes Gramm des Medikaments verabreichten und nach 3-monatiger Weiterbeobachtung 15 Patienten (= 83 %) als offensichtlich geheilt betrachten konnten. Die Behandlungsserien hatten 8 Tage gedauert und waren nach einem gewissen Intervall 1 - 2 mal wiederholt worden. Die Verträglichkeit war gut, es zeigten sich keine nennenswerten Nebenerscheinungen.

Sehr im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen von LARIVIERE in Dakar, der mit dem von Parodi angegebenen Schema trotz zweimaliger Wiederholung der Kuren bei Behandlung von Blasenbilharziose absolute Fehlschläge verzeichnen mußte.

CHIPPAUX (1957) empfiehlt eine Tagesdosis von 10 - 15 Tabletten und entsprechend der Schwere der Erkrankung 8- bis 10-tägige Kuren mit Wiederholung nach 8 Tagen. Seinen Erfahrungen zufolge werden derartig hohe Dosierungen gut vertragen, nur in einem Fall hätten noch höhere Dosen zu Magenbeschwerden (Flatulenz) geführt.

Aufgrund von Cystoskopiebefunden streitet der Autor dem Präparat eine entscheidende Wirkung auf die Schistosomen ab; nach einer gewissen Zeit sollen erneut Eier erscheinen, die parasitäre Wirkung also nur partiell und vorübergehend sein. Er hält 1183 TH lediglich in Kombination mit Antimonpräparaten für die Behandlung der klinisch-funktionellen Störungen geeignet, unter Umständen auch für die Zwischenbehandlung zwischen zwei Antimonkuren, um auf diese Weise eine kontinuierliche Therapie zu erreichen.

PRATA und SILVA (1960) behandelten 20 Patienten, die an Darmbilharziose litten. Bei einer Tagesdosis von 0,75 g (10 Tabletten à 0,075 g des Wirkstoffs) führten sie zwei Behandlungsserien von jeweils 8 Tagen durch, zwischen die sie ein behandlungsfreies Intervall von 1 Woche legten. Wie immer war die Verträglichkeit gut, in den angewandten Dosen zeigte das Mittel jedoch keinerlei therapeutischen Effekt.

M & B 2948 A (= 6171 RP)

1959 führten SCHNEIDER und SANSARRICQ ein Präparat aus der Gruppe der N-p-aminophenoxy-alkyl-imide in die Bilharziosebehandlung ein. Es handelt sich dabei um das N-p-aminophenoxy-1-phtalimido-pentan, das unter der Kennummer 6171 RP, bzw. in England als M&B 2948 A läuft. Seine chemische Struktur läßt die Verwandtschaft mit den Diphenoxyalkanen erkennen, mit denen es auch die hemmende Wirkung auf die Glukose-Aufnahme der Würmer gemeinsam hat (BUEDING 1959).
M&B 2948 A kann oral gegeben werden, es liegt in Form von Tabletten zu 0,5 g vor.

Genannte Autoren versuchten das Präparat an 43 afrikanischen Jugendlichen und Kindern, die alle an Blasenbilharziose leichteren Grades litten. Zur Vermeidung der Reinfektion wurden die Kranken während der Kur und der daran anschließenden 3-monatigen Kontrollperiode stationär gehalten. Die Gesamtdosis von 6 - 29 g (= 260-568 mg/kg) wurde im Laufe von 7 - 10 Tagen verabreicht. Die Nebenerscheinungen waren nicht schwer, dauerten aber während der ganzen Kur an: Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Epigastrium. Als später einige Tabletten mit magenunlöslichem Überzug zur Verfügung standen und verteilt

wurden, zeigte sich bei den betreffenden Patienten deutlicher Rückgang der Beschwerden, obwohl sie höchste Dosen erhalten hatten.
In allen Fällen besserten sich die Blasen- und Miktionsbeschwerden; bei 70 % der Kranken verschwand die makroskopische, bei einem kleinen Teil auch die mikroskopische Hämaturie.
59 % hatten nur noch tote Eier im Urin, 11 % schienen parasitologisch geheilt zu sein. Die besten Ergebnisse brachten Dosierungen von 500 mg/kg und höher.

Etwa zur selben Zeit berichteten COLLINS et al. (1959) über Versuche mit M&B 2948 A und dem entsprechenden Benzamid (M&B 3002) an haematobiuminfizierten Tieren. Ihr Interesse galt besonders den toxischen Eigenschaften dieser Substanzen. Wie sie feststellen konnten, sind sie im Vergleich zu Lucanthon geringer. Nach 20-tägiger Verabreichung von 400 mg/kg Tag ergaben sich gewisse Retina-Veränderungen, bei niedrigeren Dosen jedoch nicht. Bei Affen traten selbst bei täglichen Dosen von 0,[illegible] - [illegible] 0 g/kg keine derartigen Schädigungen auf, M&B 3002 verursachte allerdings Ataxie.

ALVES (1961) stellte mit haematobiumkranken afrikanischen Kindern und Jugendlichen eine großangelegte Versuchsserie an, um eine optimale Dosierung zu finden. Alle Versuchspersonen gingen ihrem gewohnten Tageslauf nach. Die Verabreichung erfolgte oral, entweder 2 x täglich - vormittags und am frühen Nachmittag - oder als einmalige Tagesdosis morgens.

Versuchsgruppe :	I	II	III
Darreichungsform:	Kapseln à 200 mg	Tabletten (ohne Überzug) à 500 mg	Suspension 500 mg/3,6 ml
Gesamtdosis :	120 mg/kg	250 mg/kg	250-370 mg/kg
Verteilung der Gesamtdosis :	auf 2 Tage (2 x tägl.)	auf 1 oder 2 oder 4 Tage (2 x tägl.) auf 2 Tage (1 x tägl.)	auf 5 Tage (1 x tägl.)

Von 173 Personen, die lange genug nachbeobachtet werden konnten, wurden nur 64 (= 37 %) anscheinend geheilt. Die relativ höchste Heilungsrate wurde in Gruppe II erzielt, doch unterschieden sich die Behandlungserfolge in einzelnen Gruppen kaum. Bei den übrigen Patienten zeigte sich eine merkliche Besserung des klinischen Bildes und der parasitologischen Befunde.
In keinem Fall fand man objektive oder subjektive Zeichen irgendwelcher Schädi-

rungen. In Versuchsgruppe III klagte etwa die Hälfte der Patienten über leichte Übelkeit, Unbehagen im oberen und unteren Abdomen, sowie über geringe Rükkenschmerzen. In den übrigen Gruppen waren derartige Beschwerden eine Ausnahme. Gelegentlich erbrachen sich einzelne Kranke kurz nach Einnahme des Medikaments. Die Ursache lag wohl im ungewohnten äußeren Umfang der einzelnen Dosis, zumal afrikanische Kinder meist nur ungern Tabletten schlucken. In keinem Fall mußte die Behandlung unterbrochen werden.

LUCANTHON - ABKÖMMLINGE

27 T 51 (= 9-thio-1-azo-5-ß-diaethylaminoaethylamino-8-methylanthron-hydrochlorid) wird von Pavianen gut vertragen und erreicht einen hohen Blutspiegel. Die schistosomizide Wirksamkeit wurde mit der des Miracil D - Salicylats verglichen und für ebenso gut befunden. Da aber schon eine Einzeldosis von 12,5 mg/kg schwere Schäden an den Gehörnerven setzt, ist es für die menschliche Behandlung ungeeignet (NEWSOME 1953, 1954).

Im Vergleich zu anderen Thioxanthonen etwas weniger toxisch, aber auch weniger wirksam ist das Ciba-17581 (= 1-ß-diaethylaminoaethylamino-4-6-8-trimethyl-5-thioxanthon). Es verursacht ähnliche Nebenerscheinungen wie Miracil D, ohne jedoch die Haut gelb zu färben. Zusätzlich scheint es eine gewisse toxische Wirkung auf die Nieren zu besitzen, da nach Verabreichung von Ciba - 17581 granulierte Zylinder im Urin gefunden wurden (SHAFEI 1958). Das Präparat beseitigt rasch die klinischen Krankheitszeichen, seine parasitologische Wirksamkeit läßt jedoch zu wünschen übrig (SANKALE et al. 1957; SHAFEI 1958).

Aus dem Lucanthon-Hydrochlorid wurde das angeblich geschmacklose Bayer-2249 entwickelt, an das man ursprünglich große Erwartungen knüpfte. ROSS (1960) behandelte damit 57 Haematobiumkranke. Er bezeichnete das Präparat als therapeutisch weniger wirksam und genauso toxisch wie Miracil D. Bei seinen Patienten traten noch mehr Magenverstimmungen auf als mit dem alten Mittel. Auch der Geschmack war sehr unbeliebt.

KÜRBISSAMEN (Cucurbita moschata melonaeformis, Cucurbita moschata toonas)

Bei der Testung von über 500 traditionellen chinesischen Heilmitteln auf therapeutische Wirksamkeit gegen Schistosomiasis japonica entdeckte man eine solche beim Kürbissamen (Cucurbita moschata), der vielfach auch gegen Taeniasis angewandt wird.

Nach Beobachtungen von SHIAO et al. (1959) beeinflußt oral aufgenommener Kürbissamen im Tierversuch weder die reifen Schistosomen, noch deren Eiablage, sondern verlängert das Stadium des Aufenthaltes der jungen Parasiten in der Lunge, verzögert deren Entwicklung und führt während des frühen Leberstadiums zur Zerstörung der noch unreifen Würmer.

Entölt und pulverisiert oder als Wasser- bzw. Azetonextrakt erwies sich der Kürbissamen am wirksamsten. C.m.melonaeformis wirkt besser als C.m.toonas.

Während der Behandlung fällt der Glykogengehalt der Mäuseleber stetig ab, gleichzeitig findet man vermehrt Fettröpfchen. Nach Ende der Behandlung normalisiert sich beides wieder. 1960 veröffentlichten CHOU und HUANGFU die Ergebnisse klinischer Versuche an 89 Patienten. Sie hatten das oral anzuwendende Pulver aus geschältem Samen hergestellt; beim Zerkleinerungsprozess war die Hälfte des ursprünglich 40 %igen Ölgehaltes verlorengegangen. Bei täglich 3 Einzeldosen dauerte die Kur 1 Monat. Für Erwachsene betrug die Einzeldosis 80 mg; Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 20 und 25 kg gab man 2/3 dieses Dosis, bzw. die Hälfte, wenn das Gewicht unter 20 kg lag.
Als einzige Nebenerscheinungen beobachtete man Verdauungsstörungen und Durchfälle, die palliativ behandelt wurden.

Die unmittelbare Wirkung auf die klinischen Symptome war erstaunlich: Bei den meisten Patienten fiel das Fieber rasch ab, in besonders schweren Fällen innerhalb von 2 Wochen. Fast durchweg gingen Leber- und Milzvergrößerungen merklich zurück, gewöhnlich stieg das Körpergewicht an. Pathische Leberteste und EKG-Befunde besserten sich.
Nach Behandlungsende regelmäßig durchgeführte Miracidien-Schlüpfteste zeigten nach 3 Monaten bei 22,6 % der Fälle eine Heilung an.
4 Patienten hatten mit dem Kürbissamen gleichzeitig herabgesetzte Brechweinsteindosen erhalten. Noch nach 6 Monaten fielen bei allen die Schlüpfteste negativ aus.

Soweit man bis jetzt beurteilen kann, besitzt der Kürbissamen in erster Linie eine starke Palliativ-Wirkung, besonders bei frühen Krankheitsstadien. Eine Kurativbehandlung bedingt sehr hohe Dosen, kann jedoch wertvoll sein, wenn die Antimon-Therapie kontraindiziert ist. Im übrigen steigert der Kürbissamen die Wirksamkeit von gleichzeitig verabreichten Brechweinstein merklich.

Abschließend seien noch einige Medikamente und Verbindungen erwähnt, die ebenfalls in neuerer Zeit versuchsweise zur Behandlung der Schistosomiasis herangezogen worden sind:

Alle Behandlungsversuche mit Antibioticis schlugen fehl. Eine gewisse schistosomizide Wirkung sollen Komplexe von Antimontrichlorid ($SbCl_3$) mit antibiotischen Substanzen bei oraler Anwendung im Tierversuch besitzen, doch auch hier ist das Antimonsalz die wirksame Komponente, die Antibiotica selbst sind inaktiv (LUTTERMOSER 1955).

Arsenoxyd erwies sich bei der Behandlung arabischer Patienten zwar als atoxisch, konnte aber keine dauerhafte Heilung bewirken (FORSYTH 1958). Aus China hören wir dasselbe.

Einzelne Acridine zeichnen sich in vitro durch gute Wirksamkeit aus, nicht dagegen in vivo, weil die rasche renale Ausscheidung bei ungefährlichen Dosen keine ausreichende Blutkonzentration erreichen läßt. Auch Amidine sind wirkungslos (NEWSOME 1953).

Bei oraler Verabreichung an Versuchstiere zeigten Rosaniline einen gewissen prophylaktischen und kurativen Effekt (TSEN et al. 1958; NAT. SCHIST. RES. COMM. 1959).

Diskussion

Wir verfügen heute über eine verwirrende Vielzahl von Präparaten für die Behandlung der Schistosomiasis, die fast durchweg erst nach dem 2. Weltkrieg entwikkelt und erprobt worden sind. Bei kritischer Sichtung stellt man fest, daß kein einziges von ihnen als ideal anzusprechen wäre. Keines dieser Medikamente vermag absolut sicher in jedem Falle eine Heilung zu garantieren. Mit nahezu jedem von ihnen ist die Behandlung für die Patienten in mehr oder weniger hohem Maße mit Unannehmlichkeiten und Risiken verbunden. Wohl bewirken die meisten Mittel rasche Besserung der klinisch-funktionellen Symptome und des Allgemeinzustandes sowie vorübergehende Minderung bzw. Aufhören der Ausscheidung von Parasiteneiern. Oft jedoch kommt es, trotz fehlender Reinfektionsmöglichkeit, nach einiger Zeit zu Rückfällen.

Im allgemeinen werden Fehlschläge der Behandlung im Laufe von 2 Monaten, vom Ende der Behandlung an gerechnet, offenbar; doch sind auch Fälle bekannt, wo sich Mißerfolge erst nach 3, 4 oder 5 Monaten herausstellten (FRIEDHEIM 1958 u.a.).

So wäre eigentlich in jedem Falle - vor allem aber nach Anwendung eines der weniger toxischen, dafür meist weniger wirksamen Medikamente - von vornherein die Durchführung einer 2. Kur anzuraten. Eine solche erfolgte am besten nach 4 - 6 Wochen. Besonders bei Behandlung mit antimonhaltigen Mitteln darf das behandlungsfreie Intervall nicht zu kurz bemessen sein, weil wegen der Kumulationsneigung des Antimons bei der zweiten Kur sonst mit verstärkten Nebenerscheinungen zu rechnen wäre. Hinzu kommt, daß nur bei ausreichendem zeitlichem Abstand zwischen beiden Kuren die zur Zeit der ersten Kur noch unreifen, inzwischen aber herangewachsenen Parasiten therapeutisch miterfaßt werden können (man schätzt, daß die Eiablage rund 34 Tage nach dem Eindringen der Cercarien in den Wirt beginnt).

An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß Gesamtdosis und zeitliches Verabreichungsschema so gewählt werden müssen, daß die Wirkstoffkonzentration im Blut ausreichend hohe und lang genug anhaltende Werte erreicht. Als einzige Ausnahme kann die gleichzeitige Verabreichung zweier synergistisch wirkender Mittel gelten; hier kann ohne Wirkungseinbuße bei beiden die Dosis reduziert werden.

Lange Zeit wurde ein Synergismus zwischen verschiedenartigen Schistosomiziden grundsätzlich in Abrede gestellt, wobei allerdings für verschiedene Antimonpräparate die Bezeichnung "verschiedenartig" nicht zutrifft, da ihre Wirksamkeit an

das allen gemeinsame Antimon geknüpft ist. Erst seit kurzem ist für einige Wirkstoff-Kombinationen der Beweis des Synergismus erbracht: So z.B. für die Kombination von Brechweinstein mit Lucanthon-Hydrochlorid oder dessen Abkömmling, dem Ciba-17581.

Bei gemeinsamer Verabreichung dieser Substanzen kommt man mit jeweils der Hälfte der üblichen Dosis aus, erzielt aber ebenso gute oder bessere Resultate als bei Anwendung eines einzelnen dieser Präparate in voller Dosierung, vor allem aber sind die Nebenerscheinungen schwächer.
Der Veranschaulichung mögen einige Zahlenangaben dienen, die in Ägypten an Haematobium-Kranken gewonnen wurden (NAGATY et al. 1960):

Versuch I: Behandlungsdauer 12 Tage
Brechweinstein: Normaldosis (ND) 2 mg/kg/Tag, reduziert auf die Hälfte (1/2 ND)
Lucanthon-Hydrochlorid: ND 20 mg/kg/Tag, reduziert 1/2 ND

	Kontrollversuche			Hauptversuch
Brechw.	1/2 ND	--	--	1/2 ND
Luc.-Hydr.	--	1/2 ND	ND	1/2 ND
Heilungsrate nach 120 Tagen	9/18 (=50%)	4/10 (=40%)	7/10 (=70%)	20/21 (=95%)

Versuch II: Behandlungsdauer 5 Tage, Prüfung des unmittelbaren Therapieerfolges nach 12 Tagen
Brechweinstein: ND 2 mg/kg/Tag, reduzierte Dosis 1/2 ND
Ciba-17581 : ND 14 mg/kg/Tag, reduziert 1/2 ND

	Kontrollversuche			Hauptversuch
Brechw.	1/2 ND	ND	--	1/2 ND oder ND
17581	--	--	ND	1/2 ND
negativer Urinbefund nach 12 Tg.	9/18 (=50%)	100 %	0/14 (=0%)	44/44 (=100%)

Ein weiteres Beispiel für Synergismus findet man bei der Kombination von Antimon(III)-Verbindungen mit Alkyldibenzaminen, also Substanzen vom Typ der Diaminodiphenoxyalkane u.ä., weil bei gemeinsamer Verabreichung der Kohlenhydratstoffwechsel der Schistosomen von zwei Seiten gestört wird (BUEDING 1959).

Ebenso vermag Kürbissamen die Wirksamkeit herabgesetzter Brechweinstein-Dosen zu erhöhen (CHOU 1960).

Auf der Suche nach optimalen Dosierungen sind sämtliche Schistosomizide auf die Möglichkeit ihrer intensiven Anwendung geprüft worden. Seit den ersten Versuchen dieser Art (ALVES & BLAIR 1945/46 mit Brechweinstein) tauchte immer wieder die Frage auf, ob die großen Mengen plötzlich anfallenden absterbenden Wurmgewebes nicht eine ernste Gefahr für den Wirtsorganismus bedeuten und unheilvolle Reaktionen hervorrufen könnten. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit der Intensivbehandlung haben sich diese Befürchtungen nicht bestätigt. Problematisch sind allein die vermehrt auftretenden Intoleranzerscheinungen.

Wie bereits eingangs erwähnt, verbinden sich mit der medikamentösen Behandlung Schistosomiasis-Kranker zwei verschiedene Absichten:

Auf der einen Seite steht der Arzt, der eine vollständige und endgültige klinische und parasitologische Heilung seiner Patienten anstrebt. Ihm ist es darum zu tun, alle Krankheitssymptome zu beseitigen und sämtliche Parasiten abzutöten. Um der Gefahr unvollständiger parasitologischer Heilung mit nachfolgendem Rezidiv zu begegnen, wird er, besonders bei misch- oder sehr schwer infizierten Kranken, nach einiger Zeit die Kur wiederholen. Unter Umständen mag sogar eine Zwischenbehandlung mit einem der wenig Nebenerscheinungen verursachenden Präparate vorteilhaft sein. Natürlich wird eine solche oft langwierige Kurativ-Behandlung nur dann sinnvoll und erfolgreich sein, wenn gleichzeitig die Möglichkeit der Reinfektion ausgeschlossen ist. Wenn dies nicht der Fall ist, wird man sich damit begnügen müssen, die klinischen Beschwerden der Patienten so gut wie möglich zu lindern und das Ausmaß der Infektion unter Kontrolle zu halten.

Im Gegensatz dazu trachtet der Epidemiologe danach, bei einer größeren, in einem Endemiegebiet lebenden Bevölkerungsgruppe therapeutisch die Krankheitssymptome und Beschwerden zu beseitigen und die Ausscheidung der Parasiteneier zu unterbinden, ohne jedoch eine Radikalheilung zu erwarten, die bei der dauernden Reinfektionsmöglichkeit sowieso in Frage gestellt wäre. Seine Bestrebungen gehen in erster Linie dahin, durch Verminderung und Verhinderung der Eieraussaat indirekt auf die Infektionsquellen einzuwirken. Er muß also durch eine großangelegte Massenbehandlung die lebensfähigen Eier in den Exkreten der infizierten Personen zum Verschwinden bringen.
Wenn mit einer derartigen Massenbehandlung eine gleichzeitige oder vorausgehende Schneckenbekämpfung verbunden wird, so ergibt sich damit eine doppelte Einwirkung auf die Infektionsquelle: einmal unmittelbar durch die Vernichtung der Zwischenwirtsschnecken, zum andern auf indirektem Wege infolge der fortschrei-

tenden Entseuchung der Gewässer durch Wegfall der Eierausstreuung. Dabei darf allerdings nicht vergessen werden, daß auch Tiere als Schistosoma-Endwirte und somit als Eierausscheider in Betracht kommen. Dies gilt besonders für Schistosomum japonicum.

In der allmählichen Sanierung der Gewässer und der Ausschaltung der Infektionsmöglichkeiten schafft man wiederum die Voraussetzung für eine spätere individuell angelegte Heilbehandlung. Im Prinzip haben wir hier etwa dasselbe vor uns, was im englischen Sprachgebrauch in der Malaria-Bekämpfung als "suppressive management" bezeichnet wird.

Die Prinzipien der Chemotherapie sind für alle Formen der Schistosomiasis dieselben, im Einzelfall gilt es jedoch, eine ganze Anzahl von Punkten zu beachten:

Die Verträglichkeit schistosomizider Wirkstoffe wird von folgenden allgemeinen Faktoren beeinflußt:

a) vom Alter - Bei Kindern und Jugendlichen beobachtet man aufgrund ihrer intensiveren Nierentätigkeit schwächere Nebenerscheinungen, aber auch geringere Wirksamkeit als bei Erwachsenen.

b) vom Geschlecht - Vor allem gegen Antimonmedikation sind weibliche Patienten empfindlicher als Männer.

c) von der Rasse - Die Eingeborenen Afrikas vertragen vielfach die Chemotherapie besser als Europäer, auch innerhalb der weißen Rasse findet man Unterschiede.

d) von der Temperatur - Die letale Antimon-Dosis für Mäuse sinkt mit steigender Raumtemperatur (NAT. SCHIST. RES. COMM. 1959).

Die Wahl des Medikamentes hat nach nachstehenden Überlegungen zu erfolgen:

a) Verträglichkeit des Mittels

b) Kontraindikationen durch Begleitkrankheiten oder schistosomiasis-bedingte Schäden.

c) Verwendungszweck: Individual- oder Massenbehandlung

d) Schistosoma - Art - Weitaus am schwersten therapeutisch anzugehen ist Schistosomum japonicum.

Damit wird der Therapieerfolg von mehreren Faktoren bestimmt:

a) von der Wahl und Dosierung des Medikamentes

b) vom Parasitenstamm - So sind z.B. die ägyptischen S.mansoni-Stämme therapieresistenter als die liberischen, die südamerikanischen offensichtlich unempfindlicher als die afrikanischen.

c) von der Wirtsrasse - Dies zeigten Versuche mit verschiedenen Mäusestämmen. Beim Menschen wird gelegentlich ähnliches beobachtet, doch darf man nicht vergessen, daß unterschiedliche Behandlungsergebnisse oft nicht primär durch die Rasse bedingt sind, sondern erst sekundär auf dem Wege unterschiedlicher Empfindlichkeit einzelner Rassen gegen Schistosomizide und daraus resultierenden Schwankungen in der Höhe der Dosierung zustande kommen.

d) von der Stärke der Infektion - Bei Behandlung mit derselben Dosis eines Mittels und zunehmender Infektionsstärke steigt zwar die absolute Zahl, sinkt aber der prozentuale Anteil vernichteter Würmer.

Die 3 letztgenannten Punkte sind bei Tierversuchen mit Miracil D gewonnene Ergebnisse (GÖNNERT & VOGEL 1955), doch treffen sie wohl auch für andere Medikamente zu.

Da die in Literaturberichten enthaltenen Behandlungsergebnisse nur selten unter denselben Bedingungen zustandegekommen sind, ist es oft schwierig, anhand dieser Veröffentlichungen ein genaues Bild von den Eigenschaften eines Bilharziose-Präparates zu bekommen oder einzelne Schistosomizide zu vergleichen. Die Beurteilung von Behandlungsergebnissen wird außerdem noch durch uneinheitliche Auffassungen bezüglich der Heilungskriterien erschwert.
Ebenso ist es unmöglich, ein jeder Situation gerecht werdendes Behandlungsschema aufzustellen. Sämtliche Therapievorschläge können nur Anhaltspunkte und richtungsweisend sein. Dem Einzelfall muß es überlassen bleiben, unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte ein so differenziertes Gebilde, wie es ein Behandlungsplan darstellt, festzulegen. In diesem Sinne kann den nun folgenden Vorschlägen für Individual- und Massenbehandlung nur der Wert einer allgemeinen Empfehlung zukommen.

Individual-Behandlung

Bei der Wahl eines geeigneten Medikamentes für die Individual-Behandlung stehen hohe Wirksamkeit, niedere Toxizität und gute Verträglichkeit, sowie einfache Verabreichungsmöglichkeit im Vordergrund der zu berücksichtigenden Prinzipien. Die Kostenfrage und die Dauer der Behandlung spielen keine so große Rolle, von sekundärer Bedeutung ist es auch, ob die Kur ambulant durchgeführt werden kann oder einen Hospitalaufenthalt bedingt.

Die wirksamsten der uns heute bekannten Schistosomizide sind immer noch die Verbindungen des 3-wertigen Antimons, an erster Stelle der Brechweinstein, ihm zur Seite steht das neu hinzugekommene TWSb, dann folgen Fuadin und Anthiomaline; alle übrigen Antimonpräparate liegen in der Wirksamkeit bedeutend niedriger. Von den nicht-metallischen Präparaten zeichnet sich nur das Miracil D durch ausreichende schistosomizide Aktivität aus.
Interessant ist in diesem Zusammenhang die von ALVES (1961) veröffentlichte Einstufung: seiner Ansicht nach erreichen Na-Brechweinstein und TWSb Heilungsraten von 100 %, Triostam 70 %, Lucanthon-Hydrochlorid 60 %, Stibophen und Anthiomaline 50 % und weniger. Obwohl Alves beträchtliche praktische Erfahrungen im klinischen Vergleich von Standardmitteln besitzt, können aufgrund der vorliegenden Literatur- und Erfahrungsberichte vieler Autoren diese Angaben nur teilweise bestätigt werden.

Eine Sonderstellung nimmt die Behandlung der äußerst therapieresistenten Schistosomiasis japonica ein, da sie nur auf einige wenige Mittel in ausreichendem Maße anspricht. In erster Linie kommen N-Brechweinstein und Sb-58, das natriumhaltige Gegenstück zum kaliumhaltigen TWSb, in Betracht. Auch mit Ammonium-Antimon(III)-Glukonat wurden bemerkenswerte Resultate erzielt.

Wegen ihrer Toxizität verursachen alle Antimon(III)-Verbindungen in therapeutischen Dosen Nebenerscheinungen, die manchmal gefährliche Formen und Ausmaße annehmen können; sie alle neigen zur Kumulierung. Die geringste Toxizität besitzt offensichtlich das TWSb bzw. Sb-58, am deutlichsten tritt sie bei Brechweinstein zutage. Die übrigen Präparate liegen etwa dazwischen. Sehr unangenehm, doch ungefährlich sind die von Miracil D verursachten Nebenerscheinungen.

Am einfachsten anzuwenden ist Miracil D, das oral gegeben werden kann. Ebenfalls einfach durchzuführen sind die intramuskulären Injektionen von Fertiglösungen, wie sie von Fuadin und Anthiomaline vorliegen. TWSb gestattet intravenöse, als auch intramuskuläre Injektion, doch muß die Trockensubstanz vor Gebrauch erst gelöst werden. Die Applikation von Brechweinstein ist bis jetzt noch an den

intravenösen Weg gebunden, außerdem ist er als gebrauchsfertige Lösung nicht erhältlich. Hinsichtlich der oralen Verabreichung von Brechweinstein müssen weitere Versuche abgewartet werden.

Für die Chemotherapie der Schistosomiasis mansoni und der Blasenbilharziose erscheint TWSb am geeignetsten. Die 10 %igen Lösungen können wahlweise intravenös oder intramuskulär injiziert werden. Bei Gesamtdosen bis zu 2,5 g (≙ 675 mg Sb) werden je nach Alter und Körpergewicht des Patienten tägliche Einzeldosen von 3 - 5 ccm empfohlen. Insgesamt dauert die Kur 5 - 7 Tage.
In Anbetracht der guten Heilerfolge kann bei Blasenbilharziose auch Miracil D angewandt werden. Als Minimaldosis rechnet man eine Gesamtmenge von 60 mg/kg Körpergewicht, als optimale Gesamtdosis 75 mg/kg und mehr, die auf 3 - 6 Tage verteilt und in 2 täglichen Einzelgaben verabreicht werden.
Falls zwischen 2 Kuren eine Zwischenbehandlung vorgesehen ist, kann eines der weniger wirksamen, aber gut verträglichen Präparate benutzt werden, z.B. 1183 TH oder M&B 2948 A. Gleichfalls geeignet ist hierfür bei Antimonbehandlung das Miracil D, dessen Nebenerscheinungen eine andere Genese als die der Antimonpräparate haben und daher nicht mit jenen interferieren.

Nach den ersten Ergebnissen mit kombinierter Anwendung verschiedenartiger Schistosomizide in herabgesetzten Dosen kann man weiteren Berichten über derartige Versuche mit Interesse entgegensehen.
Die Möglichkeiten der Bekämpfung von Nebenerscheinungen sind beim Brechweinstein bzw. bei der Besprechung der einzelnen Präparate abgehandelt worden. Zur Kontrolle der toxischen Reaktionen werden die Kuren am besten stationär durchgeführt.

Bei Schistosomiasis japonica haben sich intravenöse oder intramuskuläre Injektionen 10 %iger Lösungen von Sb-58 bewährt. Folgendes Behandlungsschema wird empfohlen: Leichte Fälle erhalten 3-tägige Behandlung mit insgesamt 30 - 35 mg/kg. In fortgeschrittenen Fällen gibt man 45 - 50 mg/kg auf 12 Tage verteilt. Wegen ihrer höheren Toleranz können Kinder unter 16 Jahren zusätzlich 5 mg/kg bekommen.
Zufriedenstellende Ergebnisse bringen auch 3-tägige Kurzkuren mit Ammonium-Antimon(III-Glukonat mit Gesamtdosen von etwa 20 mg/kg. Aus den spärlichen Literaturberichten wurde bisher nicht ersichtlich, wie dieses Präparat verabreicht wird.
Bei besonders schweren Infektionen ist es manchmal nicht zu umgehen, auf intravenöse Behandlung mit Na-Brechweinstein zurückzugreifen. Für Erwachsene rechnet man 25 mg/kg über 20 Tage verteilt. Durch gleichzeitige Verabreichung von Kürbissamen läßt sich die therapeutische Aktivität von Brechweinstein noch steigern.

Häufig muß die Chemotherapie der Schistosomiasis durch internistische und chirurgische Behandlung ergänzt werden. Auf deren Indikationen und Methoden kann im Rahmen dieser Abhandlung nicht eingegangen werden.

Massen-Behandlung

Das Ziel der Massenbehandlung ist therapeutisch wesentlich leichter zu verwirklichen als eine echte Heilung. Indes tauchen dabei andere Schwierigkeiten auf: So ist es z.B. erforderlich, die Behandlung bei der gesamten infizierten Bevölkerung durchzuführen und periodisch zu wiederholen. Weiter muß das anzuwendende Medikament billig, einfach und ambulant zu verabreichen, die Kur möglichst kurzdauernd und wenig belastend sein, sodaß die Kranken unbehindert ihrer Arbeit und ihrem täglichen Leben nachgehen können.

Das Miracil D hat den unbestreibaren Vorteil, oral angewandt werden zu können, was die Arbeit des Behandlungspersonals sehr erleichtert. Leider kann es nicht in einer oder zwei Gaben verabreicht werden. Um ein annehmbares Ergebnis zu erzielen, muß die Behandlung auf mehrere Tage ausgedehnt werden. In Gegenden mit primitiver Bevölkerung, z.B. Afrika, ist es aber schwierig, einem Kranken die gesamte therapeutische Dosis auszuhändigen und ihm klarzumachen, daß er diese Dosis zu gleichen Teilen während einer bestimmten Zahl aufeinanderfolgender Tage einnehmen müsse. Es ist nicht zu umgehen, das Medikament wiederholt in kleineren Mengen asuzugeben.
Komplizierend wirken sich auch die Intoleranzerscheinungen aus, in erster Linie die Beschwerden seitens des Verdauungstraktes. Diese Unverträglichkeit hat doppelte Folgen: einerseits erbrechen sich die Patienten relativ häufig; dadurch wird ein Teil des Wirkstoffes wieder ausgestoßen und mit der quantitativen Verringerung des resorbierten Medikamentes sinkt auch der therapeutische Erfolg. Obwohl die Nebenerscheinungen geringfügiger und ungefährlicher als die durch Antimon verursachten sind, so tragen sie doch einen viel störenderen und demonstrativeren Charakter. Aus diesem Grunde neigen die Kranken anderseits sehr dazu, die Kur nicht konsequent zu Ende zu führen.

Als Mittel der Wahl kann heute TWSb empfohlen werden. Eine einmalige intramuskuläre Injektion von 0,3 - 0,5 g (= 7-37 mg/kg) bewirkt einen deutlichen Rückgang der klinischen Symptome und ist imstande, etwa einen Monat lang die

Ausscheidung von Eiern gänzlich, oder zumindest in lebensfähigem Zustande, zu unterbinden. Ein solchermaßen in 4 - 6 wöchigen Abständen behandelter Patient kann nicht länger eine Gefahr für die Gesundheit der Allgemeinheit bedeuten. Einschränkend muß darauf hingewiesen werden, daß diese Methode sich bei Blasenbilharziose bewährt hat, während die Erprobung bei Schistosomiasis mansoni bis jetzt noch in keinem Bericht erwähnt worden ist. Über Resistenzentwicklung gegen TWSb ist nichts bekannt.

Als weitere, wenn auch bei weitem nicht so angenehme und einfache Möglichkeit der Massenbehandlung bleibt noch die zweitägige Intensivkur mit Brechweinstein nach dem Schema von Alves und Blair.

Bedauerlicherweise können diese Angaben nur für Schistosomiasis mansoni und haematobium gelten; über einfache und wirksame Methoden der Massenbehandlung der Schistosomiasis japonica liegen bis jetzt noch keine Informationen vor.

III ABSCHLIESSENDER TEIL UND ANHANG

Zusammenfassende Schlußsätze

1) Nach neueren Schätzungen sollen rund 150 Millionen Menschen von Schistosomen befallen sein. Überall in der Welt sucht man unablässig nach Mitteln, um dieser Seuche Herr zu werden. Besonders seit dem Ende des zweiten Weltkrieges ist eine Unzahl chemischer und pflanzlicher Substanzen auf schistosomizide Eigenschaften geprüft worden.

2) Neben den "klassischen" Präparaten - Brechweinstein, Fuadin, Anthiomaline und Miracil D - verfügt man heute über eine ganze Anzahl mehr oder weniger wirksamer und toxischer Medikamente.
Besonders erwähnenswert ist eine organische Antimon(III)-Verbindung, die als Kalium-Salz TWSb, als Natrium-Salz Sb 58 genannt wird. Bei geringerer Toxizität ist sie dem Brechweinstein therapeutisch gleichwertig.
Von den weniger wirksamen Präparaten verdienen das antimonhaltige Triostam, sowie die organischen Stoffe 1183 TH und M&B 2948 A Beachtung. Vor allem die beiden letzteren zeichnen sich durch geringe Toxizität aus.

Den spärlichen Literaturberichten zufolge kann das Ammonium-Antimon(III)-Glukonat als vielversprechendes Mittel gegen Schistosomiasis japonica gelten.

Einige Jahre lang behandelte man mit Zinnoxyd und dem Antimonpräparat AB 5 doch beide sind inzwischen wieder aus der Chemotherapie der Bilharziose verschwunden.

Mit den Verbindungen des 5-wertigen Antimons konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielt werden. Von den neuentwickelten Lucanthon-Abkömmlingen ist keines dem Miracil D vorzuziehen. Die hohe Toxizität der Diaminodiphenoxy-Alkane steht ihrer Anwendung beim Menschen entgegen.

Im Tierversuch sehr wirksam, doch in Berichten über klinische Behandlung noch nicht erwähnt, sind mehrere organische Verbindungen des 3-wertigen Antimons: Sb-5, bzw. als entsprechendes Natriumsalz des Sb-126, Di-Antimon-Methylthiouracil-Oxyd, der 8-Hydroxyquinoline-Komplex und SbO-Ester. Dasselbe gilt für das 5-wertige Sb-11.

Von den traditionellen chinesischen Heilmitteln pflanzlicher Herkunft hat sich der Kürbissamen (Cucurbita moschata) durch eine gewisse schistosomizide, in erster Linie aber palliative Wirkung hervorgetan. In Kombination mit Brechweinstein verstärkt er dessen Wirksamkeit.

Derartigen Synergismus findet man ebenfalls bei gleichzeitiger Verabreichung

herabgesetzter Dosen von Brechweinstein und Miracil D oder des Lucanthon-Abkömmlings Ciba-17581, sowie bei kombinierter Anwendung von Antimon (III)-Verbindungen und Alkyldibenzaminen.

Den kaliumhaltigen Antimonverbindungen werden heute meist die entsprechenden Natrium-Salze vorgezogen, weil letztere weniger toxisch sind und sich, zumindest gegenüber Schistosomum japonicum, als offensichtlich wirksamer erwiesen haben.

3) Die Mittel der Wahl für die Heilbehandlung von Schistosomiasis mansoni und haematobium sind TWSb und Miracil D. Bei Schistosomiasis japonica kommt in erster Linie Sb-58, eventuell auch Ammonium-Antimon(III)-Glukonat in Betracht, in schweren Fällen wird man auf Na-Brechstein zurückgreifen müssen.

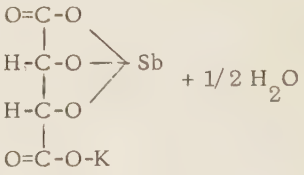
Bei der Massenbehandlung in einem Endemiegebiet kann wegen der Reinfektion keine vollständige Heilung erzielt werden. Um die Beschwerden zu lindern, zugleich aber auch, um aus epidemiologischen Gründen die Ausscheidung lebensfähiger Eier zu unterbinden, werden regelmäßig wiederholte Einzel-Injektionen von TWSb empfohlen. Wenn diese Methode versagt, müssen 2-tägige Intensiv-Kuren mit Brechweinstein durchgeführt werden. Über die Massenbehandlung Japonicum-Kranker liegen keine Informationen vor.

4) Für den Enderfolg der Chemotherapie der Bilharziose sind die verschiedensten Faktoren maßgebend und mitbestimmend. Die Feststellung der parasitologischen Heilung erfolgt bei den einzelnen Autoren nach uneinheitlichen Richtlinien und oft etwas voreilig. All diesen Umständen ist bei der Beurteilung und bei Vergleichen von Schistosomiziden anhand der Literatur Rechnung zu tragen.

Chemische Bezeichnungen und Strukturformeln einzelner Schistosomizide (In der Reihenfolge ihrer Besprechung)

BRECHWEINSTEIN

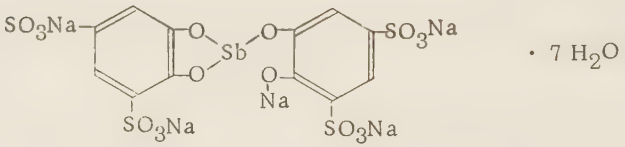
pharm.: Tartarus stibiatus
oder emeticus
chem.: Kaliumantimonyltartrat
Antimon(III)-Gehalt : 36,5 %



Abkömmling : Na-Brechweinstein
Sb-Gehalt : 38,3 %

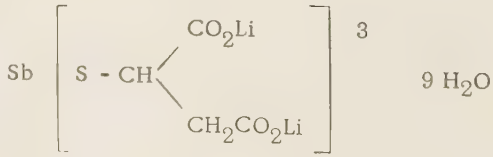
FUADIN (syn.: Repodral, Stibophen)

pharm.: Neo- oder Natrium-Antimosan
chem. : Antimonbrenzkatechindisulfosaures Natrium
Antimon(III)-Gehalt : 13,5 %



ANTHIOMALINE

chem. : Lithium-Antimon-thiomalat
Antimon(III-Gehalt : 16 %

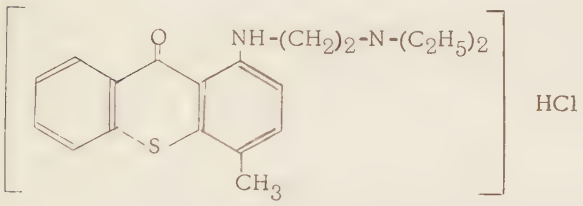


MIRACIL D (syn.: Nilodin)

pharm.: Lucanthon-Hydrochlorid
chem. : 1-(2-diäthylaminoäthylamino)-4-methylthioxanthonhydrochlorid

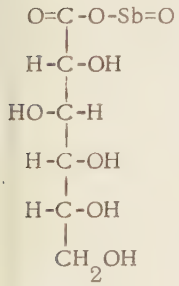
Abkömmlinge : CIBA-17581 (chem.: 1-ß-diäthylaminoäthylamino-4-6-8-trimethyl-5-thioxanthon)

BAYER-2249

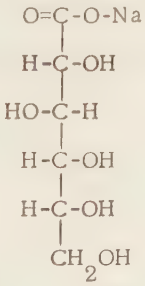


TRIOSTAM

chem. : Natrium-Antimonylglukonat, abgekürzt TSAG
Antimon(III)-Gehalt : 36 %



+ (Gemisch)



Triostam ist strukturell nur schwer darzustellen. Nebenstehende Formel wurde nach den Angaben in der Literatur aufgestellt.

AB 5

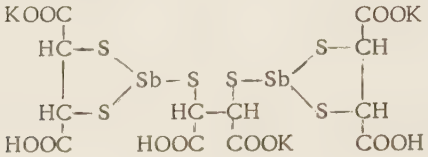
chem. : 1-Ascorbo-hypophosphito-antimonio-tartrat von Calzium und Kalium

Die Strukturformel ist in der Literatur nicht angegeben, das Präparat ist aus dem Handel gezogen worden.

TWSb

chem. : Antimon-a, à-dimercapto-Kaliumsuccinat
Antimon(III)-Gehalt : 27 %

Abkömmling : Sb-58 (chem.: Natrium-Antimon-Dimercaptosuccinat)



AMMONIUM-ANTIMON-GLUKONAT

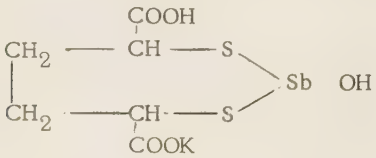
Antimon(III)-Gehalt : 9,9 - 46,5 %

Diese Substanz kann chemisch nicht genau definiert werden, im chinesischen Schrifttum erscheint sie unter der chemischen Bezeichnung NH_4Sb.

Sb-5

chem. : organische Verbindung des 3-wertigen Antimons

Abkömmling : Sb-126 (das entsprechende Natrium-Salz)



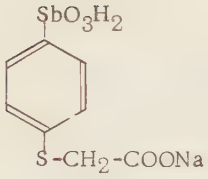
Sb-11

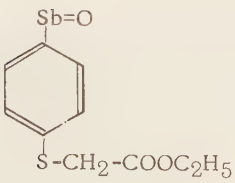
chem. : org. Verbindung des 5-wertigen Antimons

SbO-ESTER

chem. : org. Verbindung des 3-wertigen Antimons

Strukturformel umseitig →



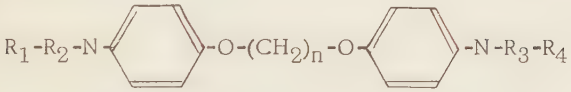


BILHARSTAN

chem. : Zinnoxyd (SnO_2)

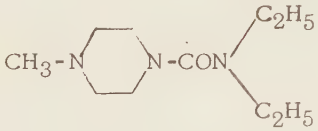
DI(PARA-AMINOPHENOXY)-ALKANE

Allgemeinformel :



HETRAZAN (syn.: Notézine)

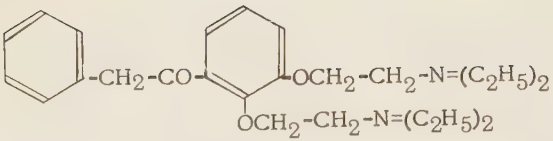
pharm. : Carbilazin oder Diäthylcarbamazin
chem. : Citrat von Diäthyl-carbamyl-methyl-piperazin



1183 TH

(aus der Gruppe der basischen Desoxybenzoine)
chem. : Bis(diäthylaminoäthoxy)-2-4-desoxybenzoin

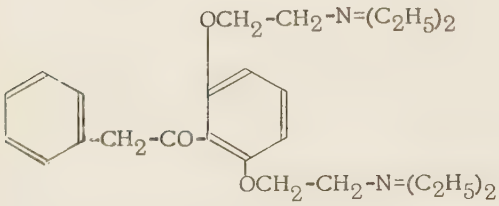
Strukturformel umseitig ⟶



9 Teile
1183

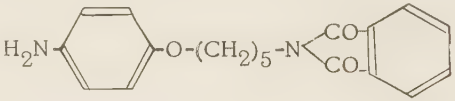
Gemisch

1 Teile
1183 bis



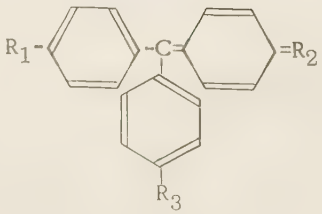
M&B 2948 A (syn.: 6171 RP)

(aus der Gruppe der N-p-aminophenoxy-alkyl-imide, verwandt mit den Diaminodiphenoxyalkanen)
chem.: N-p-aminophenoxy-1-phtalimido-pentan



ROSANILINE

Allgemeinformel :



Literaturverzeichnis

ALVES, W. -1949- Miracil D in Urinary Bilharziasis. South African Med. J. 23(22):428 - 31 (TDB = Tropical Diseases Bulletin 1949:947)

ALVES, W. -1950- The Treatment of Urinary Bilharziasis with Miracil D and Nilodin. Ann. Trop. Med. & Parasit. 44(1):34 - 41 (TDB 1950:1006)

ALVES, W. -1950- Oral Treatment of Urinary Bilharziasis. Lancet June 17:1134 (TDB 1950:1007)

ALVES, W. -1952- Treatment of Sch. with Sodium Antimony tri-Gluconate by Mouth. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 46 (Sept.):543-6 (TDB 1953:128)

ALVES, W. -1958- Treatment of Urinary Bilharziasis with TWSb. Central African J. of Med. 4(1):15 (TDB 1958:665)

ALVES, W. -1958- Further Studies on the Treatment of Urinary Bilharziasis with Lucanthone Hydrochloride. Bull. WHO. Genf 18(5/6):1109-11 (TDB 1959:63)

ALVES, W. -1959- Further Studies on TWSb in Urinary Bilharziasis. Central African J. of.Med. 5(6): 291 (TDB 1959:1249)

ALVES, W. et al. -1961- Preliminary Field Trials with M & B 2968 A in Schistosoma Haematobium Infections in Man. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 55 (1):40

ANNECKE, S. et al -1955- Some further Observations on Bilharziasis in the Transvaal. South African Med. J. 29(14):314-23 (TDB 1955:790)

ASHTON, N. -1957- Degeneration of the Retina due to 1:5-Di-(P-aminophenoxy) Pentane Dihydrochloride. J. Path. & Bact. 74(1):103-12 (TDB 1958:65)

AWWAAD, S. et al. -1960- TWSb in treating Urinary Bilharziasis in Egyptian Children. J.Trop.Med. & Hyg. 63(9):204-5 (TDB 1961:220)

AZAR, J.E. et al. -1949- An Intensive Treatment Regimen of Vesical Schistosomiasis with Fuadin. Amer. J. Trop. Med. 29(4):595-604 (TDB 1950:141)

AZAR, J. E. et al. -1951- A Report on the Intensive Treatment of Vesical Schistosomiasis (Repodral). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 45(3):383

BARTON, W. L. -1952- The Treatment of Urinary Bilharzia. East African Med. J. 29(2):41-4 (TDB 1952:878)

BARUFFA, G. & MAFFI, M. -1958- Considerazioni sull' impiego di un derivato del tioxantone (Nilodin) nella cura ambulatoria di massa della bilharziosi vesicale nella popolazione rurale in Somalia. Arch. Ital. Sci. Med. Trop. e Parasit. 39(11) :661-76 (TDB 1959:632)

BATILLARD, M. -1551 Essai de traitement de la bilharziose vésicale par un ascorbo-hypophosphito-antimoniotartrate de calcium et de potassium (=AB 5). Bull. Soc. Path. Exot. 48(2):192-5 (TDB 1955: 1204)

BELHOMMET, F. -1953- Essai thérapeutique de la bilharziose par la carbilazine. Ann.. Soc. Belge de Méd. Trop. 33(1):3-11 (TDB 1953:957)

BELLON, J. -1955- Essai de traitement de la bilharziose intestinale par l' Oxyde Stanneux. Bull. Méd. de l' Afrique Occidentale Francaise. 12:35-9

BELLON, J. -1955- Essai de traitement de la bilharziose intestinale par l' oxyde stanneux. Bull. Soc. Path. Exot. 48 (2):197-201

van BEUKERING, J. A. -1957- Treatment of Schistosomiasis caused by S. haematobium. Documenta Med. Geograph. et Trop., Amsterdam. 9(3):259-60 (TDB 1958:280)

BLAIR, D. M. -1956- Lucanthone Hydrochloride : A Review. Bull. WHO, Genf, 1958 18(5/6):989-1010 TDB 1958:1183)

BRENER, Z. & CHIARI, E. -1957- Acao da Fuadina e do Miracil D sôbre os estâdios iniciais de desenvolvimento do Sch. mansoni no camundongo. Rev. Brasileira

Malariologia, Rio d. Jan. 9(4):485-8
(TDB 1959:322)

BUEDING, E. -1959- Mechanism of Action of Schistosomicidial Agents. J. Pharmacy & Pharmakol., London 11 (7):385-92 (TDB 1960:48)

CALDWELL, A. G. & STANDEN, O. D. -1956- The Activity of p-Aminophenoxyalkane Derivatives against Sch. mans. Brit. J. Pharmakol. & Chemotherapy 11(4):367-74 (TDB 1957:313)

CHIPPAUX, C. & CORNET, L. -1957- La place de la désoxy-benzoine basique dans le traitement de la bilharziose urinaire. Bull. Soc. Path. Exot. 50(6): 923-9 (TDB 1958:907)

CHOU, Hsüeh-Chang & HUANGFU, Ming -1960- Pumpkin Seed (Curcurbita moschata) in the Treatment of acute Schistosomiasis. Chin. Med. J., Peking 80(2):115-20 (TDB 1960:722)

CHU, Chiao-Chen et al. Studies on Antischistosomal Drugs. In Chinese!

-1957- LV Experimental Therapy of 12 New Compounds given intraperitoneally in Mice. Acta Phys. Sin. 21(1):12-18 (TDB 1957:1201)

-1958- XIV Experimental Therapy with Sb-11 in Monkeys. Act. Phys. Sin. 22(4):343-8 (TDB 1959:636)

-1959- XX Intensive Treatment with Sb-11, Sb-5 and its Salts. Acta Pharm. Sin. 7(7):270-6 (TDB 1960:260)

-1959- XXI Toxivity and Therapeutic Activity of Sb-58, Sb-126 and TWSb and the Distribution and Excretion of Antimony after Administration of these Compounds. Act. Pharm. Sin. 7(8):320-6 (TDB 1960:387)

COLACO, A.T.F. -1949- O miracil D no tratamento da schistosomíase vesical. Anais Inst. Med. Trop., Lisbon. 6:149-63 (TDB 1959:1005)

COLLINS, R.F. et al. -1959- The Schistosomicidial and Toxic Effects of N-p-Aminophenoxyalkylamides. Brit. J. Pharmakol. & Chemotherapy 14(4):467-76 (TDB 1960:488)

CORREA, M.O.A. & AMATO Neto, V. -1955- Ineficácia do óxido estanhoso no tratamento da esquistossomíase mansônica. Rev. Hosp. Clin. S. Paulo 10(4):298-300 (TDB 1956:775)

CORREA, M.O.A. & AMATO NETO, V. 1956- Tratamento da equistossomíase mansônica por via oral: resultados obtidos com o emprêgo do cloridrato de Miracil D e do óxido estanhoso. Rev. Inst. Adolfo Lutz, Sao Paulo 16:74-7 (TDB 1958-64)

DAO, Chin et al. -1956- Pulmonary Manifestations in Schist. following Tartar Emetic Therapy. Chin. Med. J., Peking 74(3):268-74 (TDB 1956:1449)

DESCHIENS, R. -1954- Sur l'action anthelmintique de désoxybenzoines basiques dans la bilharziose à Schist. haemat. Bull. Soc. Path. Exot. 47)1): 71-7 (TDB 1954:1171)

DESCHIENS, R. et al. -1954- Sur les propriétés anthelmintiques des désoxybenzoines basique. C.R. Acad. Sci. 238:168-70 (TDB 1954:1073)

DIAS, C. B. -1949- Quimoterapia Antimonial na Equistossomose Mansônica. Thesis 1949, Belo Horizonte (TDB 1950:117)

DIAS, C.B. et al. -1952- Tratamento rápido da equistossomose mansónica pelo tartrato de antimônio e sódio. Rev. Brasileira Med., Rio de Jan. 9(10): 723-6 (TDB 1954:406)

DIAS, C.B. et al. -1953- Tratamento rápido da equistossomose mansónica pelo tartrato de antimônio e sódio. Rev. Service Especial de Saúde Pública, Rio de Jan. 6(1): 199-210 (TDB 1955:554)

DIAZ-RIVERA, R.S. et al -1957- La esquistosomiasis aguda de Manson LL El tratamento Bol. Asoc. Med. de Puerto Rico 49(5):174-91 (TDB 1958:908)

ERFAN, M. & TALAAT, S. -1950- Trivalent Sodium Antimony Gluconate in the Treatment of Schistosomiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 44(1):123-6

FAIN, A. & LAGRANGE, E. -1952- Valeur curative des dérivés du Thioxanthone (Miracil D et Nilodin) dans les cas paratisme intense par Sch. mansoni. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 32(3):221-7 (TDB 1953:40)

FANG, Ta-Ch'ao et al. -1957- The Effect of Thyreoidectomy and Antithyreoid Drugs upon Antimony Potassium Tartrate Toxicity. Chin. Med. J., Peking 75 (10):783-91 (TDB 1958:185)

FORSYTH, D.M. -1958- Practical Difficulties in the Treatment of Sch. in an Arab Community. A Review of over 200 cases treated by Various Methods. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 52(5):439-45 (TDB 1959:633)

FRIEDHEIM, E. A. H. -1954- Principles of developing New Chemotherapeutic Agents. J. Egyptian Pub. Health Ass. 29(1/2):27-41 (TDB 1955-461)

FRIEDHEIM, E. A. H. et al. -1954- Treatment of Sch. mans. with TWSb. Americ. J. Trop. Med. & Hyg. 3(4): 714-27 (TDB 1955:56)

FRIEDHEIM, E. A. H. & DE JONGH, R.T. -1956- Le traitement de la bilharziose urinaire à Sch. haem. par le dimercaptosuccinate d'antimoine (TWSb). Bull. Soc. Path. Exot. 49(6):1247 (TDB 1957:971)

FRIEDHEIM, E. A. H. & DE JONGH, R.T. -1959- Treatment of Bilharziasis with Antimony Dimercaptosuccinate (Correspondence). South African Med. J. 33(4): 84 (TDB 1959:743)

FRIEDHEIM, E. A. H. et al. -1959- Antimony Dimercaptosuccinate in Urinary Bilharziasis. Lancet 19 (Sept): 410 (TDB 1950:48)

FRIEDHEIM, E. A. H. & DE JONGH, R.T. -1959- The Effect of a Single Dose of TWSb in Urinary Bilharziasis: Suggestions for a Suppressive Management of

Bilharziasis. Ann. Trop. Med. & Parasit. 53(3):316-24 (TDB 1960:382)

FU, Fu-Yuan et al. -1956- Basophilic Stippling, A hamatological Finding in Tartar Emetic Therapy. Chin. Med. J., Peking 74(6):551-4 (TDB 1957-587)

GELFAND, M. & ALVES, W. -1953- Terramycin in Schistosomiasis. A Trial in 6 Cases. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 2(1):95-6 (TDB 1953:530)

GELFAND, M. -1955- The Management of Schistosomiasis. Trop.Dis. Bull. 52(3):229-34

GILLET, J. et al. -1957- Essais thérapeutiques de la bilharziose expérimentale et humaine à Sch. mansoni avec les sels d'étain. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 37(6):835-40 (TDB 1958:1024)

GIRGIS, B. & MAGID, A. -1952- Treatment of Schistosomiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 46(1): 81-4 (TDB 1952:635)

GÖNNERT, R. & VOGEL, H. -1955- Über die Abhängigkeit des Therapieerfolges von Wirts- und Parasitenstamm bei der experimentellen Schistosomiasis. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit., Sttgt. 6(2):193-8 (TDB 1956:73)

GOODWIN, L. G. et al. -1957- The Toxicity of Diaminophenoxy-alkanes. Brit. J. Pharm. & Chemotherapy 12(4): 468-74 (TDB 1958:418)

HALAWANI, A. et al. -1949- Miracil D : Effect on B. mans. in vitro and in the Treatment of Urinary Bilharziasis. J. Roy. Egyptian Mes. Ass. 32(1):29-51 (TDB 1949:753)

HALAWANI, A. et al. -1952- Further Experience in the Treatment of Bilharzia with Miracil D, Nilodin and Lucanthone Salicylate. Amelioration of the Side-Effects of Miracil by Belladonna and Neo-Antergan. J. Roy. Egyptian Med. Ass. 35(11/12): 735-48 (TDB 1953:428)

HALAWANI, A. et al. -1955- Miracil D in Schistosomiasis. A New Scheme of Treatment. J. Egyptian Med. Ass.

38(1):49-62 (TDB 1955:907)

HALAWANI, A. et al. -1956- Sulphhaemoglobinuria during Administration of Stibophen. Lancet (Jan. 28): 190 (TDB 1956:609)

HALAWANI, A. et al. -1957- Evaluation of the Efficiency of Miracil D in the Treatment of Bilharziasis in Egypt. Ztschr. f. Tropenm. u. Parasit., Sttgt., 8(1/2):9 (TDB 1957:1097)

HARRIS, J. W. -1956- Studies on the Mechanism of Drug-Induced Hemolytic Anemia. J. Lab. & Clin. Med. 47(5):760-75 (TWB 1956:1246)

HERTWIG, F. & OBERDOERSTER, F. -1960- Schistosomiasis, Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit., Sttgt. 11(3):324

HIGHTOWER, J. A. & BAUMANN, P. M. -1952- Failure of Aureomycin in the Treatment of Schistosomiasis. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 1(5):852 (TDB 1953:39)

HILL, J. -1956- Chemotherapeutic Studies with Laboratory Infections of Sch. mans. Ann. Trop. Med. & Parasit. 50(1): 39-48 (TDB 1956:1141)

HSÜ, Jih-Kuang et al. -1960- Sodium Antimony Dimercaptosuccinate (Sb-58) in Treatment of Sch. japonica. Chin. Med. J., Peking (Juni):530:7 (TDB 1960:1184)

HUANG, Ming-Hsin et al. -1958- Mechanism of Cardiac Arrhythmias in Tartar Emetic Intoxication: with special reference to Artropine Therapy. Chin. Med. J., Peking 76(2):103-15 (TDB 1958:786)

JANSSEN, P. -1951- Note préliminaire sur l'emploi d'un dérivé du thioxanthone dans le traitement de la bilharziose intestinale. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 31(4):441-5 (TDB 1952:281)

KHALIL -1929- Beh. der Schistosomiasis mit intramuskulären Fuadin-Injektionen. Deutsche Med. Wochenschr. 55:1125

KHALIL -1931- The Specific Treatment of Human Schistosomiasis. Arch. Schiffs- und Tropenhyg. 1931, Beiheft 2.

KING, B. A. -1955- Treatment of Schistosomiasis with Nilodin. Brit. Med. J. (Jan. 22):185-8 (TDB 1955:553)

KLOETZEL, K. -1958- Consideracoes sôbre o emprêgo do Miracil D no tratamento da equistossomose mansonica. Rev. Brasileira Med., Rio de Jan. 15(2):87-80 (TDB 1958:1137)

KOLLERT, W. F. -1956- Die Behandlung der Blasenbilharziasis westafrikanischer Schulkinder mit Miracil D Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit., Sttgt. 7(2): 153-62 (TDB 1956:1439)

LAMY, L. -1954- L'oxydi stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale (discussion et communication Mauzé et Arnaud). Bull. Soc. Path. Exot. 47(1):77

LE, Wen-Ju et al. -Studies on the Experimental Therapy of Schist. jap. - In Chinese!

-1959- XI The Correlation between Concentration of Solution and Curative Effect of Potassium Antimony. Tartrate. Act. Pharm. Sin. 7(1):51-2 (TDB 1959:745)

LIANG, Yu-I et al. -Studies on Antibilharzial Drugs. In Chinese!

-1957- V Combined Therapy with Procaine and Tartar Emetic. Act. Phys. Sin. 21(1):19-23 TDB 1957: 1208)

-1957- VI The antidotal Effects of Sodium Dimercaptosuccinate and BAL-Glucoside against Tartar Emetic. Act. Phys. Sin. 21(1):24-32 (TDB 1957:1208)

LIU, J. et al. -1958- Therapeutic Effects of Antimony Potassium Tartrate in the Treatment of Schistosomiasis. Chin. Med. J., Peking 76(1):11-23 (TDB 1958:785)

LOURMET, I. et al. -1959- Accidents consécutifs à un traitement stibié. Utilisation d'un chélatuer. Méd. Trop. Marseilles 19(1):103-6 (TDB 1959:742)

LUTTERMOSER, G. W. et al. Chemotherapy of Experimental Schistosomiasis.
-1955- IV Oral Activity of Antimony Trichloride Antibiotic Complexes. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 90(1)122-4 (TDB 1956:615)
-1959- V Enhancement of the Schistosomicidial Activity of Tartar Emetic and Stibophen by Glycerin. J. Parasitology 45(3):301-9 (TDB 1960:50)

MACLEAN, G. & HAY, U. - An Experiment in the Control of Schistosomiasis.
-1954- First Report. Ann. Trop. Med. & Parasit. 48(1):21-7 (TDB 1954:951)

-1956- Second Report. Ann. Trop. Med. & Parasit. 50(1): 83-4 (TDB 1956:1013)

MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. -1954- The Action of Antimonials on Glycolytic Enzymes of Schistosoma mansoni. Brit. J. Pharm. & Chemotherapy 9(4):459-62 (TDB 1955-380)

MAO, C. P. -1958- Research on Sch. jap. in China. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 7(1):58-62 (TDB 1958:911)

MAO, Ying-Chi et al. -1959- Oral Tartar Emetic Treatment of Schist. jap. Chin. Med. J., Peking 78(6):532-41 (TDB 1959:1158)

MARILL, F. G. & FRIESS, J. -1956- Essai de traitement de la bilharziose urinaire par le 3735 RP. Bull. Soc. Path. Exot. 50:83-4

MAUZE, J. & ARNAUD, G. -1954- L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilherziose intestinale. Bull. Soc. Path. Exot. 47(1):77-9 (TDB 1954:1174)

MESSENT, J. J. -1954- Triostam in Schistosomiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48(4):351-2 (TDB 1954:1171)

MILLER, M. J. & LYON, H. P. -1955- Treatment of Visical Schistosomiasis with Stibophen. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 4(6):1049-56 (TDB 1956:772)

MOHR, W. -1957- Zur Behandlung menschlicher Schistosoma-Infektionen. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit., Sttgt. 8(1):185

MOLESE, A. & CHIEFFI, G. -1952- Su di un caso di schistosomiasi trattato con il 2168 RP (Glucantime). Acta Med. Italia (Oct.):271-3 (TDB 1953:319)

MONTENY, V. A. R. -1954- Les infestations par Sch. mansoni et leur traitement par les sels antimonieés. Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 34(2):203-7 (TDB 1954:1262)

MORALES, HERNANDEZ F. et al. -1949- An Evaluation of the therapeutic Effectiveness of Fuadin and Anthiomaline in the Treatment of Manson's Schistosomiasis. Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med. 25(2):256-60 (TSB 1950:477)

MORALES, HERNANDEZ F. et al. -1950- The Treatment of Manson's Schistosomiasis with Anthiomaline, Ureastibamine, Neostibosan and Stibanose. Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med. 25(3):310-13 (TDB 1950-764)

MOST, H. et al. -1950- Schistosomiasis japonica in American Military Personnel: Clinical Studies of 600 Cases during the First Year after Infection. Amer. J. Trop. Med. 30(2):239:99 (TDB 1950:1009)

MOST, H. -1955- Treatment of Schistosomiasis. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 4:455

MUSTAFA, A. H. et al. -1955- Oral Treatment of Bilharziasis in children with Miracil D. Ztschr. f. Tropenmed. u. Parasit. 6(1):72-9 (TDB 1955:988)

NAGATY, H. F. et al. -1958- Oxyphenonium Bromide and other Drugs as Ameliorating Factors against acute Toxic Manifestations of Tartar Emetic Therapy. J. Egyptian Med. Ass. 41 (5/6):251-7 (TDB 1959:460)

NAGATY, H. F. et al. -1960- Synergism between Antimony (Tartar Emetic) and Thioxanthone Compounds in the Treatment of Schistosomiasis. J. Trop. Med. & Hyg. 63(9):199-203 (TDB 1961:219)

NATIONAL SCHISTOSOMIASIS RESEARCH COMMITTEE -1959- Studies on Schistosomiasis japonica in New China. Chin. Med. J., Peking 78 (4/5):368-79/461-89 (TDB 1959:1041)

NEWSOME, J. & HALAWANI, A. -1950- The Treatment of Urinary Bilharzia in Egypt by Miracil D. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 44(1):67

NEWSOME, J -1953- Experiments with some Miracil, Acridine and Diamidine Compounds on Sch. mansoni Infections in Baboons. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 47(5):428-30 (TDB 1954:193)

NEWSOME, J. -1954- Clinical Test of the Miracil Compound 27T51. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48(4): 342-3 (TDB 1954:1174)

NEWSOME, J. -1954 Hetrazan and Stibophen in Schistosomiasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48(5):445

PARODI & PROUST -1956- Action des désoxybenzoines (1183 TH) sur la bilharziose intestinale. Bull. Soc. Path. Exot. 49(4):654-7 (TDB 1957:452)

PESIGAN, T. P. et al. -1951- Evaluation of Fuadin Therapy in Sch. japonica. J. Philippine Med. Ass. 27(4): 234-41 (TDB 1951:1017)

PESIGAN, T. P. et al. -1951- Field Studies on the Treatment of Schistosomiasis japonica with Nilodin. J. Philippine Med. Ass. 27(4):242-7 (TDB 1951:1018)

PESSOA, S. B. -1953- Sôbre dois antimoniais penta-valentes no tratamento da equistossomose mansônica (Glucantime e Solustibosan). Brasil-Médico 67 (12/13):211-15 (TDB 1954:284)

PITCHFORD? R. J. & HARRISON, W. O. -1958- Observations on the Mass Treatment of Bilherziasis in South Africa. Bull. WHO, Genf 18(5/6):1112-3 (TDB 1958:1345)

PITCHFORD, R. J. & HARRISON, W. O. -1958- Treatment of Bilh. with Antimony Dimercaptosuccinate. South African Med. J. 32(39):966-7 (TDB 1959:319)

PITCHFORD, R. J. -1960- The Value of Triostam in the Treatment of Schist. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 54(2):178-9 (TDB 1960:917)

PRATA, A. -1956- TWSb no tratamento da equistossomose mansônica. Observacoes em 42 casos. O Hospital, Rio d. Jan. 50(2): 259-66 (TDB 1958:181)

PRATA, A. -1960- Alteracoes pulmonares abservadas no tratamento antimonial da equistossomose. Rev. Inst. Med. Trop., Sao Paulo 2(1):29-36 (TDB 1960:918)

PRATA, A. & SILVA -1960- Tratamento da equistossomose mansônica pelo sulfato de 2-4-dietilamino-etóxi-desoxibenzoina. O Hospital, Rio de Jan. 54(1):226 (TDB 1960:1080)

RAISON, V. G. & STANDEN, O. D. -1954- A New Series of Schistosomicides. Trans Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 48:446

RAISON, C. G. & STANDEN, O. D. -1955- The Schistosomicidial Activity of Symmetrical Diaminophenoxyalkanis. Brit. J. Pharm. & Chemotherapy 10(2):191-9 (TDB 1955:997)

RAOULT, A. et al. -1953- Essai d'un nouvel antibilharzien l'AB 5. Bull. Méd. de l'Afrique occidentale Franc. 10:267-302 (TDB 1955:378)

RAOULT, A. et al. -1955- Nouveaux essais de traitement de la bilharziose par l'AB 5. Bull. Med. de l'Afrique occ. Franc. 12:137-220 (TDB 1956:1359)

RITCHKEN, J. & SANDERS, E. -1956- Urinary Bilharziasis: the Results of Treatment with Anthiomaline administered intravenously in 62 cases. Central African J. of Med. 2(7):249-53 (TDB 1957:180)

RIVERA, J. V. et al. -1956- Trombocytopenic Purpura due to Fuadin. Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 5(5): 863-8 (TDB 1957:311)

RODRIGUES DA SILVA, J. -1952- Miracil D no tratamento da equistossomose mansônica. Rev. Brasileira Med., Rio de Jan. 9(8):577-81 (TDB 1954:405)

RODRIGUES DA SILVA, J. -1957- A dietilcarbamacina (Hetrazan) e o stanho no tratamento das equistossomoses. Bol. Centro Estudos Hosp. Servidores Estado, Rio de Jan. (9(4):123-34 (TDB 1958:181)

RODRIGUES DA SILVA, J. -1957- Aspectos básicos relativos á terapêutica específica na equistossomose mansoni. Rev. Bras. Malariologia, Rio de Jan. 9(3):417-35 (TDB 1959:67)

RODRIGUEZ-MOLINA, R. et al. -1948- Treatment of Sch. mansoni with Anthiomaline. Bol Asoc. Med. de Puerto Rico 40(10):277-81 (TDB 1949:558)

RODRIGUEZ-MOLINA, R. et al. -1950- Treatment of Sch. mansoni with Anthiomaline. (Final Report). Amer. J. Trop. Med. 30(6):881-6 (TDB 1951:481)

ROSS, W. F. -1960- Clinical Trial of Bayer 2249 in Urinary Bilharziasis. Central African J. of Med. 6(3):95-6 (TDB 1960:821)

ROWLAND, H. A. K. -1956- The Intensive Treatment of Urinary Schistosomiasis with Trivalent Sodium Antimony Glucconate. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 50(6):565-75 (TDB 1957:306)

SAIF, M. -1957- Sudden Shock due to Treatment with Stibophen. A Case Report. J. Egypt. Med. Ass. 40(12):849-55 (TDB 1958:778)

SALEM, H. H. et al. -1956- Tartar Emetic Toxicity in Bilharzial Therapy treated with Oxyphenonium Bromide (Antrenyl Bromide). J. Egypt. Pub. Health Ass. 31(3):85-98 (TDB 1957:305)

SALEM, H. H. et al. -1957- The Treatment of Sch. by Antimony Dimercaptosuccinate (TWSb). J. Egyptian Pub. Health Ass. 32(7/8):313-36 (TDB 1958:664)

SANKALE, M. et al. -1957- Considération á propos d'un nouvel anti-bilharzien dérivé de la thioxanthone: le chlorhydrate de la 1-ß-diéthylamino-éthylamino-4-6-8-trimethyl-5-azathioxanthone. Bull. Soc. Path. Exot. 50(6):917-23 (TDB 1958:906)

SCHICK, R. et al. -1957- Fuadin Therapy of Sch. associated with Ventricular Tachycardia and Death: A Case Report. Ann. Intern. Med. 46(2):392-403 (TDB 1957:838)

SCHMIDT, H. PETER, F. M. -1937- Ergebnisse und Fortschritte der Antimontherapie. Georg Thieme-Verlag, Leipzig.

SCHNEIDER, J. -1956- Revue critique de la thérapeutique des bilharzioses. Bull. Soc. Path. Exot. 49(6):1220-47 (TDB 1957:972)

SCHNEIDER, J. & SANSARRICQ, H. -1959- L'activité anti-bilharzienne du para-amino-phénoxy-1-phtalimido-5-pentane (6171 RP). A propos de 43 observations de bilharziose vésicale á Sch. haem. Méd. Trop., Marseille 19(4):412-24 (TDB 1960:49)

SCHWETZ, J. -1950- Quelques essais de traitement de la bilharziose intestinale et de la bilharziose vésicale par le Miracil D (Nilodin). Ann. Soc. Belge de Méd. Trop. 30(3):569-83 (TDB 1951:481)

SHAFEI, A. Z. -1958- Clinical Trials of a New Synthetic Compound for Treatment of Bilharziasis (A Preliminary Report). J. Trop. Med. & Hyg. 61(1):12-16 (TDB 1958:541)

SHAFEI, A. Z. -1958- Preparation 17581 (Hydrochloride of 1-B-Diethylamino-Ethylamino-4, 6, 8-Trimethyl-Azathioxanthone). Clinical Trials on Patients infected with Sch. haematob., (A Preliminary Report). J. Egypt. Med. Ass. 41(1):6-10 (TDB 1958-1346)

SHEN, Mai-Ling et al. - Studies on Antischistosomal Drugs. In Chinese!

-1960- Drug Effects on Alimentary Absorption of Sb, the Promoting Effects of BAL-Glucoside. Acta Pharm. Sin. (Feb.):95-104 (TDB 1960:1081)

SHIAO, Shu-Hwa et al. - Experimental Therapy of Sch. japonica. In Chinese!

-1959- Studies on the Effect of Pumpkin Seed on Experimental Schistosomiasis japonica. Acta Pharm. Sinica 7(8):300-10 (TDB 1960:491)

-1960- XII Effectiveness of 8-Hydroxyquinoline-Antimony-Complex in the Oral Treatment of Experimental Sch. in Mice. Acta Pharm. Sin. (May): 197-205 (TDB 1960:1082)

SIMOES, A. -1952- O Tratamento da schistosomiase vesical com a anthiomaline. Bol. Cultural Guiné Portuguesa. 26 (April): 265-8 (TDB 1953:318)

SOMERS, G. F. & WHITTET, T. D. -1958- Sodium and Potassium Antimonyl Tartrate Injections. Effects of Sterilisation and Storage on Toxicity. West African Pharmacist, London, 1959 1(1):15-17 (Reprinted from Pharmaceut. J. 1958, Dec. 28) (TDB 1959:850)

SPINGARN, C. L. & EDELMANN, M. H. -1955- Observations on the Treatment of Sch. mansoni with Fuadin. Ann. Intern. Med. 42(6):1199-205 (TDB 1956:211)

STANDEN, O. D. -1953- Chemotherapy and Mode of Drug Action. Ann. Trop. Med. & Parasit. 47(1):26:43 (TDB 1953:732)

STANDEN, O. D. -1955- The Treatment of Experimental Sch. in Mice: Sexual Maturity and Drug Response. Ann. Trop. Med. & Parasit. 48(2):183-92 (TDB 1956:217)

STANDEN, O. D. -1955- The Progress of Degenerative Changes in Schistosomes following the Treatment of Experimental Infections with 1:7-bis(p-Dimethyl-aminophenoxy) Heptane. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 49(5):416-23 (TDB 1956:616)

TALAAT, S. M. & SHOAIB, S. -1948- The Intensive Treatment of Sch. with Tartar Emetic. J. Roy. Egypt. Med. Ass. 31:12 (TDB 1949:645)

TALAAT, S. M. -1953- The Intensive Treatment of Sch. with Sodium Antimony Tartrate. A Report on 200 Cases. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 41(5):425-7 (TDB 1954:189)

T'ANG, Sheng-Ts'ai & CH'EN, Jih-Hsin -1959- 3-Day Tartar Emetic Treatment of Sch. japonica in Children. Chin. Med. J., Peking 79(2):124-9 (TDB 1960:51)

T'AO, Shou-Ch'i -1957- Cardiac Manifestations of the Toxic Action of Potassium Antimony Tartrate in Sch. Patients. Paroxysmal Ventricular Tachycardia and Fibrillation. Chin. Med. J., Peking 75(5):365-78 (TDB 1957:1206)

TARIZZO, M. L. -1956- Sch. in Saudi Arabia. Treatment with Lucanthone Hydrochloride (Nilodin) and with Sodium Antimonyl Gluconate (Triostam). Amer. J. Trop. Med. & Hyg. 5(1):145-9 (TDB 1956-773)

TRIMBLE, A. P. -1956- Experiences in the Treatment of Urinary Schist. with Nilodin (Miracil D). Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 50(6):576-8 (TDB 1957:306)

TSEN, Yea-Lin & TING, Kuang-Sheng - Studies on Antibilharzial Drugs. In Chinese!

-1956- II Effect of 5 Drugs on the Toxicity and Therapeutic Activity of Tartar Emetic. Act. Phys. Sin. 20(3):133-43 (TDB 1957:455)

-1958- XII Prophylaxis and Treatment of Sch. japonica with Rosaniline per os. Act. Phys. Sin. 22(1):60-66 (TDB 1958:1028)

-1958- XIII Screening of 21 Drugs given internally for Prophylaxis against Sch. jap. in Mice. Act. Phys. Sin. 22(1):67-70 (TDB 1958:1029)

VOGEL & MINNING, -1952- Kapitel "Wurmkrankheiten" im Handbuch der Inneren Medizin, Band 1, 2. Teil: Infektionskrankheiten; 4. Auflage, Springer-Verlag.

WATSON, J. M. et al. -1951- Clinical Investigations on the Treatment of Urinary Bilharziasis. Part II, Miracil D. J. Trop. Med. & Hyg. 54(7):137-43 (TDB 1951:1005)

WHO - CHRONICLE -1959- Bilharziasis. 13(1):2-56

ZAKI, A. A. -1955- Preliminary Study of the Effect of Intensive Doses of Antimony on the Heart. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 49(4):385-6 (TDB 1956:73)

Es ist mir ein Anliegen, Herrn Professor Dr. med. L. Fischer für die Überlassung des interessanten Themas dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Die Beschäftigung mit diesem Thema hat mir - nicht zuletzt dank der angenehmen menschlichen Atmosphäre im Tropenmedizinischen Institut - viel Freude gemacht.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. J. Dönges, dessen Rat mir oft sehr wertvoll war.

Lebenslauf

Am 30. Mai 1937 wurde ich in Nürnberg geboren. Ich bin der Sohn des Arztes Dr. med. Eugen Schröder und dessen Ehefrau Paula geb. Scherzler.

Nach meiner Geburt übersiedelten wir nach Reutlingen. Hier besuchte ich von 1943 an die Grundschule, wechselte nach 4 Jahren auf das Friedrich - List - Gymnasium über und legte im Februar 1956 das Abitur ab.

Im Anschluß daran immatrikulierte ich mich als Student der Medizin in Tübingen, wo ich, abgesehen vom Winter-Semester 1959/60 in München, meine gesamte Studienzeit verbracht und im April 1959 das Physikum bestanden habe.

Am 29. Juni 1962 habe ich mein Studium mit der Ärztlichen Staatsprüfung abgeschlossen.

Karl-Eugen Schröder